



**Sara dos Santos Alhinho Gil**

Licenciatura em Ciências de Engenharia Biomédica

# **Medição do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) e da Anisotropia Fraccional (FA) em doentes de Alzheimer**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Engenharia Biomédica

**Orientador:** Professor Mário Forjaz Secca, FCT/UNL

**Júri:**

Presidente: Doutora Maria Adelaide de Almeida Pedro de Jesus

Arguente: Doutor Pedro Manuel Cardoso Vieira

Vogais: Doutor Mário António Basto Forjaz Secca



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA





FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Departamento de Física

# **Medição do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) e da Anisotropia Fraccional (FA) em doentes de Alzheimer**

23250 Sara dos Santos Alinho Gil

Dissertação apresentada na *Faculdade de Ciências e  
Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa* para  
obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Biomédica

A presente dissertação foi desenvolvida com a colaboração  
da clínica *Ressonância Magnética – Caselas*.



# Copyright

Copyright©2011 – Todos os direitos reservados. Sara dos Santos Alinho Gil. Faculdade de Ciências e Tecnologia. Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



*“Quem renuncia ao que está perto alcançará o que está longe”, Lao Tse*





# Agradecimentos

No decurso destes 5 anos muitas foram as pessoas que fizeram parte da minha vida e que a marcaram tanto a nível profissional como a nível pessoal. É com muito gosto que tomo esta oportunidade para agradecer a todos aqueles que me ajudaram no culminar desta etapa.

A presente dissertação de mestrado decorreu na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa e na Clínica de Ressonância magnética de Caselas, onde foi possível contar com a colaboração de algumas pessoas.

Ao Professor Mário Secca, meu orientador, quero agradecer toda a experiência, apoio, discussões produtivas e também, a oportunidade de poder participar neste projecto que se revelou tão interessante. Foi de facto um desafio e permitiu-me desenvolver muitas habilidades na área da imagem médica.

À Professora Cláudia Quaresma quero agradecer todo o auxílio, dedicação e conselhos partilhados que foram de grande importância para a concretização deste objectivo.

Ao Dr. Jorge Cannas, pela ajuda fornecida numa parte crucial deste estudo, e a todos os médicos e auxiliares pela experiência partilhada no meio clínico.

À Dr.<sup>a</sup> Cláudia Ribeiro Silva por todo o auxílio prestado na análise estatística.

Quero agradecer também ao Professor Ruy Costa e ao Professor Alexander Leemans pela prontidão demonstradas.

Aos meus amigos que me acompanharam incansavelmente nesta etapa da minha vida e não só: Ana Arruda, Hugo Pereira, Joaquim Horta e a todos os que fizeram parte da minha vida académica, Leonardo Martins, Filipe Rodrigues, Rita Carvalho, Susana Gaspar o meu muito obrigado por tudo!

À minha família, principalmente aos meus pais, Maria Clara e Reinaldo Gil, por toda a paciência, esforço, por tudo o que me proporcionaram e a quem devo, em parte, a pessoa que hoje sou, quero expressar toda a minha e sincera gratidão.

Por último, quero agradecer ao meu namorado e melhor amigo pelas palavras de incentivo, carinho, apoio, por me manter com os pés assentes na terra e, principalmente, pelo amor e preocupação demonstrados ao longo destes anos. Obrigada Pedro!



# Resumo

A presente dissertação de mestrado tem como principal objectivo a comparação dos valores do coeficiente de difusão aparente (ADC) e da anisotropia fraccional (FA) de certas estruturas cerebrais entre os pacientes saudáveis e aqueles que têm vindo a desenvolver a Doença de Alzheimer (DA).

A imagem por tensor de difusão (DTI) é uma técnica inovadora e vanguardista que explora o movimento microscópico das moléculas de água no cérebro (magnitude e direcção). Nas situações em que a difusão é anisotrópica (movimento preferencialmente numa direcção), esta técnica permite a obtenção dos valores de ADC e FA e, por sua vez, a construção dos feixes de substância branca no interior do cérebro.

Foram recrutados 44 sujeitos entre os quais 18 Controlos, 12 Pré-MCI e 14 MCI. As medições de FA e ADC foram efectuadas em 29 regiões do cérebro com o método da selecção das regiões de interesse (ROIs), utilizando dois *softwares* diferentes. O *software Explore DTI* foi utilizado na Faculdade de Ciências e Tecnologia e o *software FuncTool* na Clínica de Ressonância Magnética de Caselas.

Para os pacientes com *Mild Cognitive Impairment* (MCI) verificou-se que os valores de FA foram especialmente reduzidos para as regiões do lobo occipital, lobo parietal, esplénio do corpo caloso, lobo temporal, feixe longitudinal superior e inferior, membro posterior e anterior da cápsula interna, joelho do corpo caloso e cíngulo anterior quando comparados com os valores obtidos pelo grupo de Controlo. Quanto aos valores de ADC, estes foram particularmente elevados no grupo MCI para as regiões do hipocampo, o lobo temporal, tálamo e membro anterior da cápsula interna face aos valores do grupo de Controlo.

Dado o aumento da esperança média de vida, as doenças neurodegenerativas, principalmente a DA, têm vindo a ser extensivamente estudadas. Com este estudo pretende-se contribuir com um método adicional de diagnóstico que, em conjunto com os testes neuropsicológicos, auxilie os clínicos na detecção precoce da doença. Considera-se assim que a DTI é um bom instrumento na identificação de lesões e alterações precoces nas estruturas cerebrais na doença de Alzheimer (DA).



# Abstract

The main aim of this study was the comparison between the apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) of different brain regions among normally aging elderly people and patients who have been developing Alzheimer's disease (AD).

The diffusion tensor imaging (DTI) is a new and innovative technology which measures the microscopic movement of cerebral water molecules (magnitude and direction). When the diffusion is anisotropic one can obtain the ADC and FA values and, in turn, it becomes possible to project the white matter fiber tracts inside the brain.

We recruited 44 patients including 18 Controls, 12 Pre-MCI and 14 MCI. The FA and ADC were measured in 29 different regions of the brain with the regions of interest (ROIs) method. The *Explore DTI* software was used at Faculdade de Ciências e Tecnologia and the *Functool* software was used at Clínica de Ressonância Magnética de Caselas.

In the MCI patients FA values were significantly decreased in the occipital lobe, parietal lobe, splenium of the corpus callosum, temporal lobe, longitudinal superior and inferior fasciculus, hippocampus, thalamus, posterior and anterior limb of internal capsule, genu of corpus callosum and anterior cingulate when compared to those obtained in the Control group. In terms of the ADC values, they were particularly increased in the hippocampus, temporal lobe, thalamus and anterior limb of internal capsule of MCI patients compared to Controls.

As life expectancy increases degenerative diseases, especially AD, have gained a huge importance and have been studied widely. This study was intended to provide an additional diagnostic procedure which combined with neuropsychologic tests might help the clinicians in early AD detection. Overall, DTI is considered to be a useful tool to identify premature damages and alterations in brain regions that occur in AD.



# Índice

Índice de Figuras .....	xix
Índice de Tabelas.....	xxi
Acrónimos .....	xxiii
Capítulo 1 .....	1
Introdução .....	1
1.1    Enquadramento e Estado da arte .....	1
1.2    Estrutura da Tese .....	2
Capítulo 2 .....	5
Anatomofisiologia Cerebral.....	5
2.1    Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico .....	5
2.1.1    Cérebro.....	6
2.2    Sistemas funcionais da substância branca no cérebro .....	8
2.2.1    Fibras de Passagem .....	8
2.2.2    Fibras de Associação .....	9
2.2.3    Fibras Comissurais.....	10
2.3    Núcleos Cinzentos Centrais e Hipocampo .....	11
2.3.1    Núcleos Cinzentos Centrais do Telencéfalo.....	11
2.3.2    Núcleos Cinzentos Centrais do Diencefalo .....	12
2.3.3    Hipocampo .....	13
Capítulo 3 .....	15
Alzheimer .....	15
3.1    Patofisiologia .....	16
3.2    Factores de Risco .....	17
3.3    Mild Cognitive Impairment.....	18
3.4    Diagnóstico Clínico.....	19
Capítulo 4 .....	21
Imagem de Ressonância Magnética .....	21

4.1	Princípios Físicos da Ressonância Magnética Nuclear .....	22
4.2	Formação da Imagem em Ressonância Magnética .....	23
4.3	Imagem de Difusão.....	25
4.4	Imagem por Tensor de Difusão .....	26
4.5	Artefactos da Imagem por Difusão.....	29
<b>Capítulo 5 .....</b>		<b>31</b>
<b>Processo Experimental.....</b>		<b>31</b>
5.1	Recrutamento .....	31
5.1.1	CrITÉrios de selecção .....	32
5.1.2	CrITÉrios de Exclusão .....	32
5.2	AquisiÇão das Imagens .....	32
5.3	Selecção das Regiões de Interesse.....	33
5.4	Processamento de Imagem .....	36
5.4.1	Processamento através do <i>software ExploreDTI</i> .....	36
5.4.2	Processamento através do <i>software Functool</i> .....	38
5.5	Tratamento Estatístico .....	39
5.5.1	Teste de Kolmogorov Smirnov e Shapiro-Wilk.....	39
5.5.2	Teste de T-Student (para duas amostras dependentes) .....	40
5.5.3	Teste de Levéne.....	41
5.5.4	Teste de Kruskal-Wallis.....	41
<b>Capítulo 6 .....</b>		<b>43</b>
<b>Resultados Experimentais .....</b>		<b>43</b>
6.1	<i>Follow-up</i> .....	43
6.2	Resultados dos Testes de aderência à Normalidade .....	44
6.3	Análise comparativa entre os dois hemisférios .....	45
6.4	Análise comparativa entre os dois <i>softwares</i> .....	48
6.5	Análise comparativa entre os grupos .....	50
6.5.1	Comparac�o dos valores de FA entre os vários grupos.....	50
6.5.2	Comparac�o dos valores de ADC entre os vários grupos .....	52



<b>Capítulo 7 .....</b>	<b>55</b>
<b>Discussão dos Resultados.....</b>	<b>55</b>
7.1    Discussão da análise comparativa entre os dois hemisférios.....	55
7.2    Discussão da análise comparativa entre os dois <i>softwares</i> .....	56
7.3    Discussão da análise comparativa entre os grupos .....	57
<b>Capítulo 8 .....</b>	<b>61</b>
<b>Conclusões .....</b>	<b>61</b>
8.1    Sumário da Tese e Objectivos atingidos.....	61
8.2    Limitações e Perspectivas futuras.....	62
<b>Bibliografia .....</b>	<b>65</b>
<b>Apêndice I – Medições.....</b>	<b>69</b>
<b>Apêndice II – Testes Estatísticos .....</b>	<b>74</b>
<b>Apêndice III – Gráficos.....</b>	<b>81</b>



# Índice de Figuras

**Figura 2.1:** Representação dos lobos dos hemisférios cerebrais. A) Lobo frontal, parietal, temporal e occipital. B) Corte sagital onde se observam novamente os lobos frontal, parietal, temporal e occipital. Adaptado de [1]. C) Lobo da ínsula. Adaptado de [13]..... 7

**Figura 2.2:** Corte Coronal onde estão evidenciadas algumas estruturas cerebrais. Observa-se também a diferenciação entre a substância branca e a substância cinzenta. Adaptado de [1].8

**Figura 2.3:** Fibras de substância branca: A) Secção lateral esquerda do corte sagital onde estão evidenciadas as fibras de associação; B) Secção frontal do corte coronal onde estão evidenciadas as fibras comissurais e de projecção. Adaptado de [2]..... 9

**Figura 2.4:** Dissecções a nível macroscópico. Adaptado de [15]..... 11

**Figura 3.1:** Representação microscópica das células cerebrais. (A) Cérebro normal (sem patologia). (B) Cérebro com DA. Adaptado de [26]..... 17

**Figura 3.2:** Esquematização hipotética do envelhecimento normal passando pelo MCI até à demência. Adaptado de [5]..... 18

**Figura 4.1:** Imagens ponderadas em A – T1, B – T2, C – DP..... 24

**Figura 4.2:** Representação do preenchimento do espaço k com uma sequência EPI. Adaptado de [33]. ..... 24

**Figura 4.3:** Esquema da sequência SE-EPI com gradientes de difusão. Adaptado de [35]..... 25

**Figura 4.4:** A) Elipsóide de difusão que possui a direcção do seu eixo principal, representado pelo vetor próprio  $e_1$  do tensor de difusão. B) Tensor de difusão e C) vector próprio principal, calculados para cada voxel cerebral. Adaptado de [37]. ..... 27

**Figura 4.5:** Mapa de FA combinado com mapa direccional. Adaptado de [15]..... 28

**Figura 5.1:** Planos anatómicos do cérebro..... 34

**Figura 5.2:** Representação esquemática da localização dos ROIs no plano coronal. A) Lobo occipital; B) Lobo parietal e esplénio do corpo caloso; C) Cíngulo posterior; D) Lobo temporal e fascículo longitudinal superior e inferior; E) Hipocampo; F) Tálamo; G) Membro posterior da cápsula interna; H) Corpo do corpo caloso; I) Membro anterior da cápsula interna; J) Cabeça do núcleo caudado; K) Joelho do corpo caloso; L) Cíngulo anterior; M) Lobo Frontal. .... 35

**Figura 5.3:** Representação esquemática da localização dos ROIs no plano axial. A) Corpo do corpo caloso e cíngulo anterior; B) Lobo parietal e cíngulo posterior; C) Lobo occipital e joelho

do corpo caloso; D) Fascículo longitudinal superior, membro posterior da cápsula interna e lobo frontal; E) Membro anterior da cápsula interna e cabeça do núcleo caudado; F) Esplénio do corpo caloso e tálamo; G) Fascículo longitudinal inferior; H) Lobo temporal; I) Hipocampo.36

**Figura 5.4:** Interface gráfica do software ExploreDTI. .... 38

**Figura 5.5:** Interface gráfica do software Functool. Adaptado de [44]. .... 38

**Figura 6.1:** Gráfico da normal para o ROI 15 (hipocampo direito) no grupo Sem evolução para demência. Encontra-se destacado a vermelho o outlier. .... 45

**Figura 6.2:** Comparação dos valores de FA medidos pelos softwares Explore DTI e Functool.49

**Figura 6.3:** Comparação dos valores de ADC medidos pelos softwares Explore DTI e Functool. .... 50

**Figura 6.4:** Comparação dos valores de FA entre os vários grupos medidos com o software Explore DTI. .... 51

**Figura 6.5:** Comparação dos valores de FA entre os vários grupos medidos com o software Functool. .... 52

**Figura 6.6:** Comparação dos valores de ADC entre os vários grupos medidos com o software Explore DTI. .... 53

**Figura 6.7:** Comparação dos valores de ADC entre os vários grupos medidos com o software Functool. .... 54

**Figura 7.1:** A) Mapa de FA; B) Mapa de ADC. .... 57

# Índice de Tabelas

<b>Tabela 4.1</b> – Variação de TE e TR na ponderação da imagem.....	24
<b>Tabela 5.1</b> – Localização anatômica dos ROIs. ....	33
<b>Tabela 6.1</b> – Tabela informativa do número de indivíduos que constituem a amostra. ....	44
<b>Tabela 6.2</b> – Resultados dos testes de T-Student para amostras dependentes para os valores de FA no hemisfério esquerdo e direito medidos com o software Explore DTI.....	46
<b>Tabela 6.3</b> - Resultados dos testes de T-Student para amostras dependentes para os valores de ADC no hemisfério esquerdo e direito medidos com o software Explore DTI.....	46
<b>Tabela 6.4</b> - Resultados dos testes de T-Student para amostras dependentes para os valores de FA no hemisfério esquerdo e direito medidos com o software Functool.....	47
<b>Tabela 6.5</b> - Resultados dos testes de T-Student para amostras dependentes para os valores de ADC no hemisfério esquerdo e direito medidos com o software Functool. ....	47
<b>Tabela 6.6</b> – Resultados dos testes de T-student para amostras dependentes para os valores de FA medidos através do software explore DTI e Functool.....	48
<b>Tabela 6.7</b> - Resultados dos testes de T-student para amostras dependentes para os valores de ADC medidos através do software explore DTI e Functool. ....	49



# Acrónimos

A $\beta$	<i>beta-amyloid</i>
ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
APP	<i>Amyloid Protein Precursor</i>
DA	Doença de Alzheimer
DM	Difusividade Média
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
FA	<i>Fractional Anisotropy</i>
FOV	<i>Field of View</i>
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
IRMN	Imagem por Ressonância Magnética Nuclear
KS	<i>Kolmogorov-Smirnov</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
RF	Radiofrequência
ROI	<i>Region of Interest</i>
SE	<i>Spin Echo</i>
SE - EPI	<i>Spin Echo - ultrafast echo planar imaging preparation</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SW	<i>Shapiro-Wilk</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de Repetição





## Capítulo 1

# Introdução

### 1.1 Enquadramento e Estado da arte

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência e uma das principais causas de morte entre a população idosa [1, 2]. Manifesta-se através de perturbações a nível cognitivo, sendo a perda progressiva de memória um dos sintomas mais relevantes [2]. Cerca de 11% da população dos E.U.A. com idade acima dos 65 anos é afectada pela DA, aumentando a incidência da doença para cerca de 47% aos 85 anos de idade [2].

O Mild cognitive impairment (MCI) consiste num comprometimento cognitivo ligeiro e tem sido definido como um estado transitório entre o envelhecimento normal e a DA [3-7]. Por este motivo, apesar de nem todos os indivíduos com MCI evoluírem para um estado de demência, aqueles cujo diagnóstico é positivo para MCI estão sujeitos a um risco significativamente maior de que o seu estado evolua para DA [4, 7].

Os sintomas de início da doença são ambíguos e ligeiros o que torna ainda mais difícil o diagnóstico precoce da mesma [2]. As funções cognitivas mais susceptíveis de sofrerem perturbações, como a atenção e memória, dependem da cooperação e funcionamento de inúmeras regiões cerebrais cujas ligações são asseguradas através de feixes de fibras de

substância branca, bem como da manutenção da integridade das estruturas relacionadas com a memória, como é o caso do hipocampo [4].

A imagem por ressonância magnética (IRM) tem sido utilizada para investigar as anomalias estruturais causadas pela DA na substância cinzenta, principalmente nas regiões dos núcleos cinzentos centrais e no hipocampo [3]. Contudo, embora muitos dos estudos anteriores se tenham focado predominantemente no estudo das alterações da substância cinzenta, as lesões na substância branca também desempenham um papel importante na evolução da patologia, o que torna a avaliação da integridade dos tractos de fibras de substância branca fundamental [3, 4].

No cérebro adulto, as substâncias branca e cinzenta são caracterizadas por uma complexidade estrutural que afecta a medição do coeficiente de difusão  $D$  da água nos tecidos. A imagem por tensor de difusão (DTI) é uma técnica emergente e sofisticada que permite o estudo *in vivo* dos tecidos fibrosos [3, 8]. A direcção do movimento das moléculas de água nos tecidos está condicionada por vários factores como as membranas dos axónios e as membranas celulares [4], por isso a difusão é normalmente anisotrópica. A DTI mede a direcção e magnitude deste movimento e pode expressá-lo em termos de anisotropia fraccional (FA), que nos dá a direcção preferencial da difusão, e em difusividade média (MD), que nos dá a difusão do movimento aleatório das moléculas de água [4, 8]. Valores de FA reduzidos poderão significar uma redução no número de axónios e/ou uma perturbação no fluxo axonal enquanto um aumento nos valores de ADC poderá indiciar alterações na estrutura cerebral devido à perda de neurónios, axónios ou dendrites [4].

O presente trabalho teve então como âmbito a medição, análise e comparação dos valores de FA e ADC em diferentes localizações cerebrais entre os vários pacientes que têm vindo a experienciar perturbações na memória.

## 1.2 Estrutura da Tese

Para uma melhor compreensão do tema em estudo e posterior interpretação dos resultados obtidos a presente dissertação inicia-se com uma introdução à anatomofisiologia cerebral, onde é dado particular ênfase às fibras de substância branca. O capítulo 2 apresenta uma breve descrição da organização do sistema nervoso e dos seus principais constituintes a nível macroscópico, centrando-se posteriormente nos sistemas funcionais de substância branca no cérebro e nos núcleos cinzentos centrais e hipocampo.

O capítulo 3 é dedicado à doença de Alzheimer, principais características, como se inicia, quais os factores de risco e meios de diagnóstico actualmente utilizados.

No capítulo 4 é feita uma abordagem geral ao conceito de Imagem por Ressonância Magnética, princípios físicos e formação de imagem, sendo posteriormente aprofundados os conceitos referentes às técnicas de imagem ponderada em difusão e de imagem por tensor de difusão.

A descrição da metodologia utilizada e de todo o processo experimental é feita no capítulo 5, sendo os resultados obtidos apresentados no capítulo seguinte.

No capítulo 7 é feita a discussão dos resultados e no capítulo 8 são apresentadas as principais conclusões deste trabalho e é feita a sua apreciação global.

Este trabalho foi realizado em parceria com a Clínica de Ressonância Magnética de Caselas.



## Capítulo 2

# Anatomofisiologia Cerebral

Apesar dos avanços consideráveis da ciência o cérebro continua a ser o órgão que, tal como acontecia com os filósofos na antiguidade, mais intriga os cientistas actualmente. Grande parte do funcionamento do cérebro permanece indecifrável. A relação da função celular com a mente, ou personalidade, é complexa e será tema de debate durante muito tempo no futuro. No entanto, a função cerebral está tão intimamente associada à condição humana que mesmo quando outros órgãos ainda funcionam, o término da actividade cerebral é um critério clínico fundamental para declarar a morte.

### 2.1 Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico

O sistema nervoso possui duas grandes subdivisões anatómicas: o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP) [1, 2, 9, 10].

O SNC é constituído pelo encéfalo e pela medula espinhal que se localizam, respectivamente, na cavidade craniana e no canal vertebral. O encéfalo, por sua vez, divide-se em três constituintes principais: prosencéfalo (constituído pelos hemisférios cerebrais – telencéfalo – e pelo diencéfalo), mesencéfalo e o romboencéfalo (constituído pela protuberância, bulbo raquidiano e cerebelo) [1, 10, 11].

O SNP compreende todo o sistema nervoso, com excepção do encéfalo e da medula espinhal, ou seja, os nervos (cranianos se têm origem no encéfalo e raquidianos se a sua origem for a medula) e os gânglios nervosos a eles associados [1, 2, 9, 10].

### **2.1.1 Cérebro**

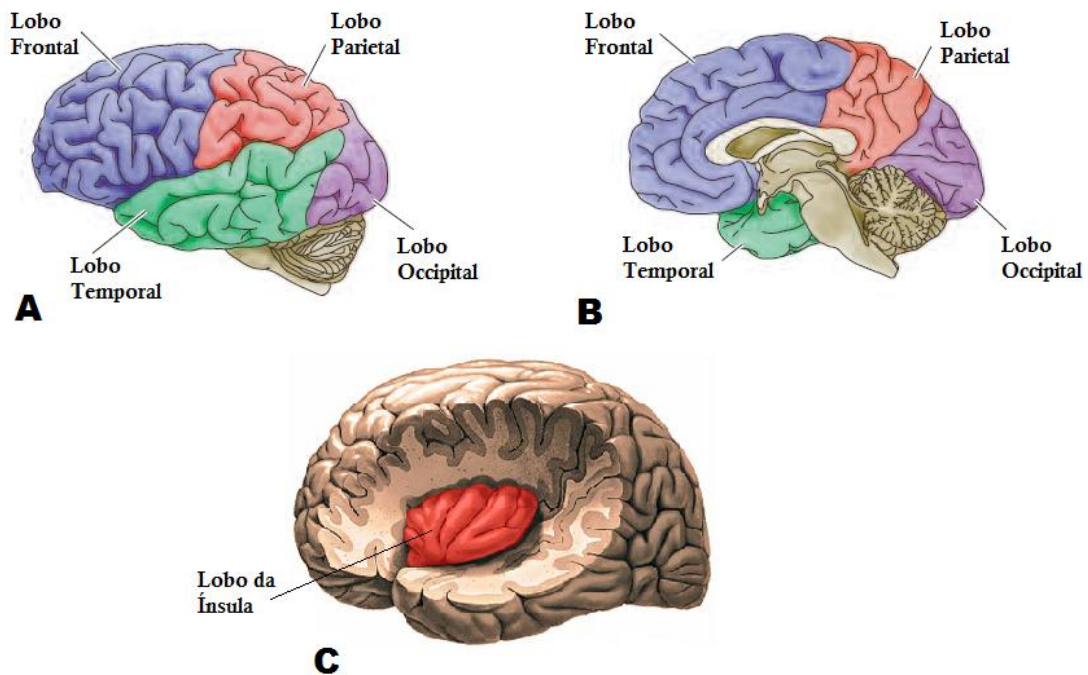
O cérebro (ou prosencéfalo) é a porção mais volumosa do encéfalo, ocupando cerca de 9/10 do volume total da cavidade craniana [9, 10]. “É onde se integram e onde se elaboram as grandes funções motoras, sensitivas e associativas do sistema nervoso” [12].

O cérebro humano pesa, em média, cerca de 1,37 kg e está dividido em dois hemisférios cerebrais [2, 12]. A superfície exterior do cérebro possui um aspecto pregueado devido às anfractuosidades que o percorrem. São, aliás, as anfractuosidades que aumentam a área superficial do cérebro (cerca de 2500 cm<sup>2</sup>), característica que nos distingue dos restantes mamíferos [2]. Estas podem ser anfractuosidades de primeira, segunda, terceira ou quarta ordem, respectivamente, fendas, regos, sulcos e cisuras [12].

Os hemisférios cerebrais são duas estruturas simétricas e bilaterais que se encontram separadas devido à existência da fenda inter-hemisférica. Contudo, na sua porção média, estes encontram-se intimamente ligados através de feixes de fibras nervosas comissurais do corpo caloso [2, 9, 12]. Cada hemisfério cerebral pode ser dividido em vários lobos, separados por regos. Segundo alguns autores existem seis lobos cerebrais (lobo frontal, lobo parietal, lobo temporal, lobo occipital, lobo da ínsula e lobo límbico) [11, 12], no entanto, outros defendem que apenas existem quatro (aqueles cujo nome se refere à sua localização em relação aos ossos do crânio), devido ao facto de os outros dois lobos (lobo límbico e lobo insular) não serem visíveis à superfície do cérebro [1, 2, 9]. Neste trabalho, contudo, seguiremos a primeira abordagem, considerando então a existência de 6 lobos cerebrais.

O lobo frontal está separado do lobo parietal pelo rego de Rolando e, por sua vez, estes dois lobos encontram-se separados do lobo temporal através do rego de Silvius (Figura 2.1 A,B). O rego Perpendicular separa os lobos parietal e temporal do lobo occipital (Figura 2.1 A,B) [11, 12]. O lobo límbico agrupa partes do cérebro e do diencefalo. É constituído pelo cíngulo, pela circunvolução do hipocampo e pela circunvolução do corpo caloso [9, 12]. Por fim, o lobo da ínsula situa-se no fundo do rego de Silvius, numa escavação que constitui a fossa sylvica (Figura 2.1 C) [12].

O cérebro é composto por dois tipos de substância: a substância cinzenta e a substância branca [2, 10, 12].



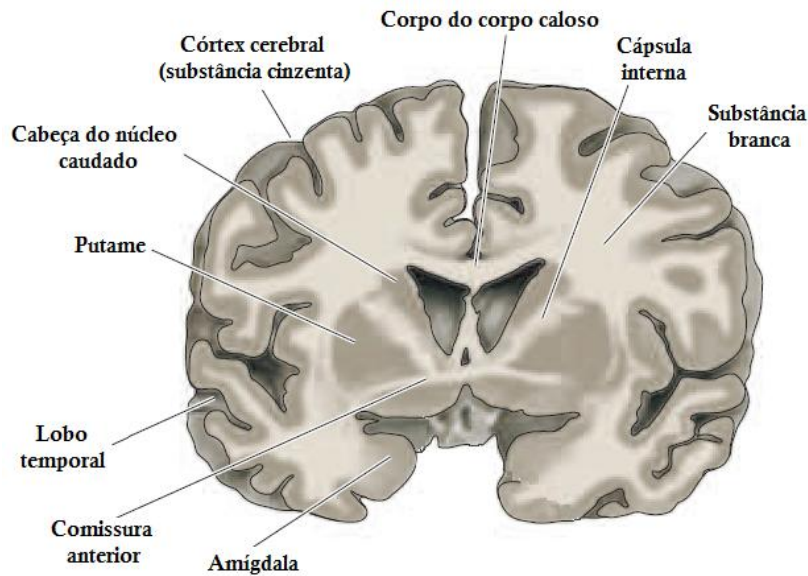
**Figura 2.1:** Representação dos lobos dos hemisférios cerebrais. A) Lobo frontal, parietal, temporal e occipital. B) Corte sagital onde se observam novamente os lobos frontal, parietal, temporal e occipital. Adaptado de [1]. C) Lobo da ínsula. Adaptado de [13].

A substância cinzenta (Figura 2.2) faz parte da camada superficial que cobre o cérebro (córtex cerebral) e dos núcleos centrais<sup>1</sup>. Deve a sua cor ao facto de ser pouco mielinizada dado que é maioritariamente constituída pelo corpo celular, dendrites e zona proximal do axónio<sup>2</sup> [1, 2, 12]. É o local onde se dá a integração sináptica estando relacionada com a produção e recepção de estímulos nervosos [2, 12]. O seu volume aumenta durante a pré-adolescência e na adolescência, para depois sofrer um declínio na pós-adolescência [11].

O córtex cerebral e os núcleos centrais encontram-se separados pela substância branca, cuja cor resulta do facto de ser constituída pela zona mielinizada dos axónios, pelo telodendro e por células da glia [2, 12, 14]. A substância branca (Figura 2.2) proporciona assim, canais de comunicação (feixes de fibras nervosas) entre os diferentes níveis do SNC desempenhando um papel fulcral no transporte de informação [14]. Ao contrário da substância cinzenta, a maturação da substância branca prolonga-se para além do auge de desenvolvimento da substância cinzenta, existindo inclusive fibras intracorticais que continuam o processo de mielinização já na fase adulta (aproximadamente 30 anos) [11].

<sup>1</sup> Os núcleos cinzentos centrais são constituídos pelo núcleo caudado e pelo putame.

<sup>2</sup> O neurónio é a célula base do tecido nervoso. É constituído por quatro porções: corpo celular, dendrites, axónio e telodendro.



**Figura 2.2:** Corte Coronal onde estão evidenciadas algumas estruturas cerebrais. Observa-se também a diferenciação entre a substância branca e a substância cinzenta. Adaptado de [1].

## 2.2 Sistemas funcionais da substância branca no cérebro

Tal como referido na secção anterior, a maior parte do volume cerebral é constituído por substância branca, mais precisamente, fibras de substância branca [2]. De acordo com os autores [2, 9, 15] estas podem ser agrupadas em três sistemas funcionais: fibras de passagem (ou projecção), fibras de associação e fibras comissurais (Figura 2.3).

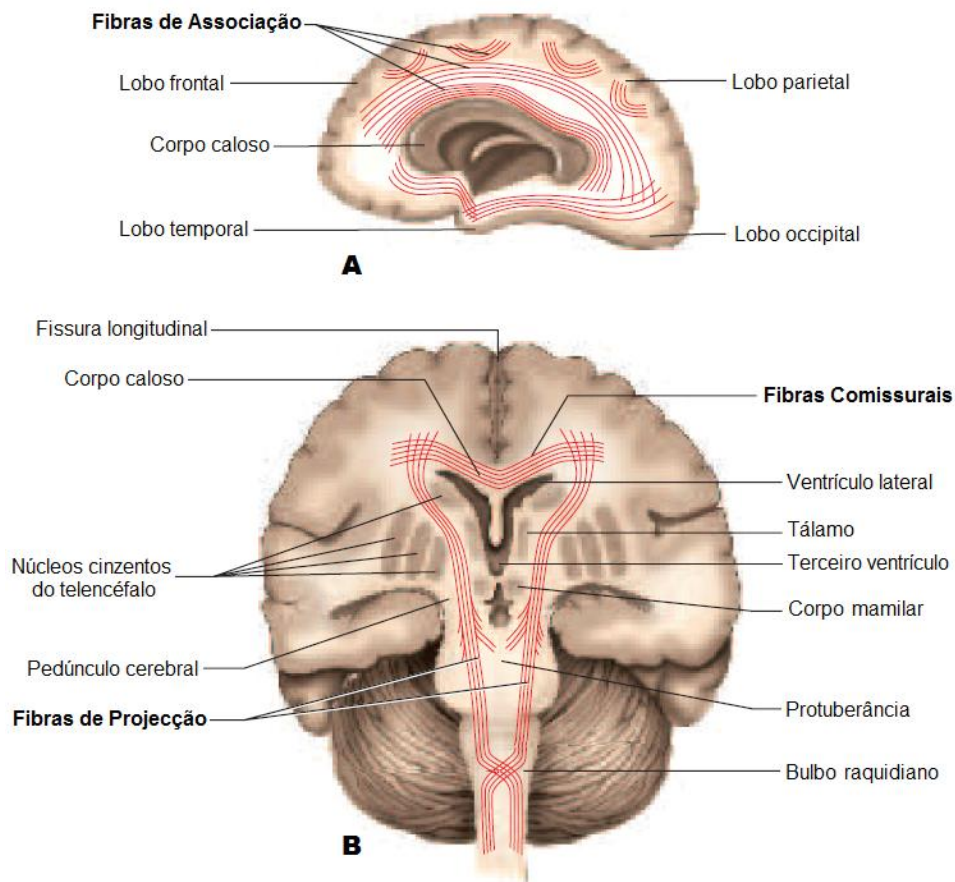
### 2.2.1 Fibras de Passagem

As fibras de passagem estendem-se entre o córtex cerebral e os núcleos cinzentos do SNC, ou entre o córtex e os núcleos cinzentos situados noutras porções mais baixas do cérebro [2, 12, 15]. Podem ser consideradas aferentes, caso transportem informação para o córtex cerebral, ou eferentes, se conduzirem a informação do cérebro para o tronco cerebral, cerebelo ou para a medula espinhal [2, 9, 15].

**Cápsula Interna** – A cápsula interna (Figura 2.4 A) é uma formação de feixes de substância branca altamente condensados [9, 12, 15], que se estende desde o pedúnculo cerebral em baixo, até se ramificar na sua forma mais proeminente, a corona radiata, até ao córtex cerebral (Figura 2.2) [1, 2, 9, 12, 15]. Está compreendida internamente pelo tálamo óptico e pelo núcleo caudado, e externamente pelo putame e pelo globo pálido [1, 12, 15]. O braço anterior da cápsula interna faz a conexão das fibras de passagem entre o lobo frontal e a protuberância, bem como entre o córtex pré-frontal e o tálamo [9, 15]. Por sua vez, o braço posterior da cápsula interna é constituído pelos tractos que unem o córtex cerebral ao tronco cerebral e à medula espinhal [9, 15]. Devido à contraposição na orientação das fibras (orientação principalmente ântero-posterior



no braço anterior e maioritariamente superior-inferior no braço posterior) estas apresentam cores distintas nos mapas de Imagem por Tensor de Difusão (DTI) [9, 15].



**Figura 2.3:** Fibras de substância branca: A) Seccção lateral esquerda do corte sagital onde estão evidenciadas as fibras de associação; B) Seccção frontal do corte coronal onde estão evidenciadas as fibras comissurais e de projecção. Adaptado de [2].

### 2.2.2 Fibras de Associação

As fibras de associação (Figura 2.3) unem áreas corticais pertencentes ao mesmo hemisfério (fibras intra-hemisféricas) [2, 9, 15], podendo ser constituídas por fibras de associação curtas ou fibras de associação longas [2, 9, 12]. As fibras de associação curtas, também chamadas de fibras em U de Meynert, fibras arqueadas ou fibras próprias das circunvoluções (*Fibrae arcuatae*) [12], estabelecem a ligação, num mesmo lóbulo, entre uma circunvolução e outra que lhe seja adjacente ou, por vezes, entre circunvoluções separadas por mais de um sulco [2, 12]. As fibras de associação longas unem diferentes lóbulos cerebrais num mesmo hemisfério [2]. Estas constituem vários tipos de fibras como: o feixe longitudinal do lobo límbico ou cíngulo, feixe longitudinal superior e inferior, feixe unciforme e feixe occipitalo-frontal [9, 12, 15]. As fibras de associação desempenham, entre outros, um papel fundamental na conexão entre os diversos centros cerebrais (percepção, memória, linguagem, etc.) [2].

**Cíngulo** – O cíngulo é um feixe de fibras de substância branca que une porções do lobo frontal, temporal e parietal permitindo a comunicação entre os vários componentes do lobo límbico (percorre as circunvoluções subcalosas, do corpo caloso e do hipocampo) [12, 15].

**Feixe longitudinal superior** – O fascículo longitudinal superior (Figura 2.4 C) caracteriza-se por ser um enorme feixe de fibras de associação [9, 12, 15] que une os lobos frontal e occipital, estendendo-se algumas das suas fibras também para os lobos temporal e parietal [12, 15]. É o maior e mais desenvolvido feixe de fibras de associação [12, 15].

**Feixe longitudinal inferior** – O fascículo longitudinal inferior (Figura 2.4 C) estabelece a ligação entre os lobos temporal e occipital [9, 12, 15]. Este feixe de fibras de associação está envolvido no reconhecimento visual e também no processamento do discurso, existindo estudos que afirmam que lesões no cíngulo, em particular no fascículo longitudinal inferior, podem provocar afasia condutiva<sup>3</sup> [9, 11].

### **2.2.3 Fibras Comissurais**

As fibras comissurais são fibras inter-hemisféricas que unem áreas corticais semelhantes situadas em hemisférios opostos [1, 2, 12, 15]. As principais comissuras são o corpo caloso e a comissura branca anterior [1, 2, 12, 15]. O seu papel é extremamente importante pois permitem a comunicação entre os dois hemisférios cerebrais [2].

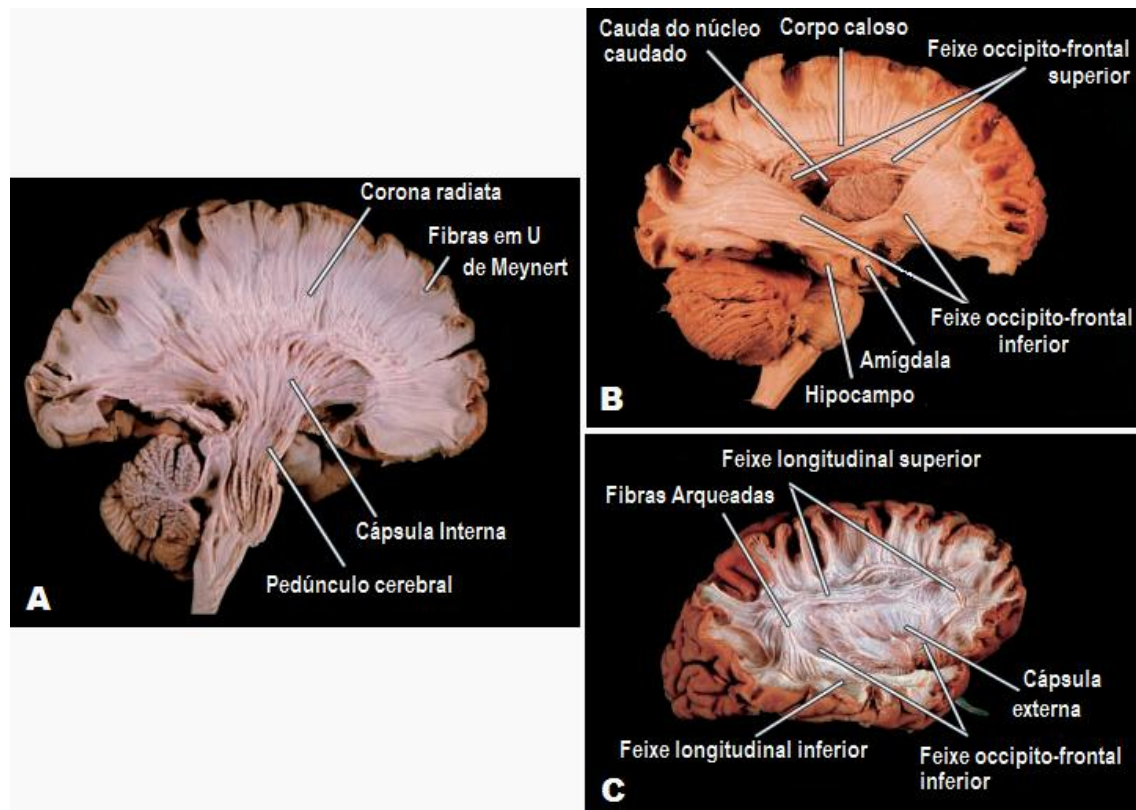
**Corpo Caloso** – O corpo caloso (Figura 2.4) é o maior feixe de fibras comissurais do cérebro [9, 15]. É uma lâmina de substância branca, altamente mielinizada, que se encontra no fundo da fenda inter-hemisférica e une regiões simétricas do córtex cerebral [9, 12, 15]. As diferentes regiões do corpo caloso recebem a denominação de esplénio (extremidade posterior), corpo ou tronco (segmento médio) e joelho (extremidade anterior) [9, 12]. O corpo caloso tem a forma de uma abóbada de concavidade inferior e delimita superiormente o ventrículo lateral [9, 12]. A partir do corpo caloso as fibras difundem-se até ao córtex cerebral, possuindo estas uma orientação maioritariamente transversa (esquerda-direita), o que as torna facilmente identificáveis nos mapas de DTI [15]. Porém, a sua ramificação para o córtex implica também um cruzamento com outras fibras, como as fibras de projecção e associação, o que por vezes impossibilita o cálculo dos tractos de fibras e provoca erros graves na DTI [15]. Apesar de o corpo caloso ser responsável pela transferência inter-hemisférica de memória e experiências sensoriais, entre outros, possíveis lesões neste sistema de fibras não parecem afectar o desempenho pessoal. Todavia, estudos revelam que danos causados no esplénio do corpo caloso podem causar alexia<sup>4</sup> devido à

---

<sup>3</sup> Deterioração na função da linguagem preservando, no entanto, a capacidade auditiva.

<sup>4</sup> Disfunção que se traduz na incapacidade de compreender palavras escritas ou frases.

disconexão entre o processamento verbal, efectuado no hemisfério esquerdo, e o processamento visual, efectuado pelo hemisfério direito [9].



**Figura 2.4:** Dissecções a nível macroscópico. Adaptado de [15].

## 2.3 Núcleos Cinzentos Centrais e Hipocampo

Os núcleos cinzentos são aglomerados celulares constituídos por substância cinzenta separada através de feixes de substância branca [9]. Compreendem o tálamo, estriado, corpo amigdalino e claustró ou antemuro [9, 12]. No entanto, o claustró é considerado como sendo um constituinte do paleocórtex que no decurso da sua evolução se isolou, não devendo por este motivo ser considerado como parte integrante dos núcleos centrais [12]. O tálamo faz parte dos núcleos centrais do diencefalo e o estriado e corpo amigdalino constituem os núcleos cinzentos centrais do telencefalo [12]. Contudo, estas formações não podem ser separadas do tálamo, com o qual mantêm inúmeras ligações [16].

### 2.3.1 Núcleos Cinzentos Centrais do Telencefalo

Os núcleos cinzentos centrais do telencefalo situam-se bilateralmente na porção inferior do cérebro e são constituídos, tal como supracitado, pelo estriado e corpo amigdalino [9, 12]. O núcleo estriado possui esta denominação devido à sua aparência listrada causada pelas fibras de axónios que o constituem [11]. Este possui duas subdivisões: neo-estriado, do qual fazem parte o

núcleo caudado e o putame, e paleo-estriado, ao qual pertence o globo pálido [9]. O núcleo caudado e o putame encontram-se separados, quase na sua totalidade, pelo feixe de fibras de substância branca da cápsula interna [9, 11]. Os núcleos cinzentos centrais desempenham um papel extremamente importante no controlo motor, estando também envolvidos nas funções de memória e aprendizagem [2, 16], consequência da multiplicidade de ligações que unem os mesmos a várias estruturas (substância nigra, cerebelo, substância reticulada e córtex cerebral) [2, 11, 16].

#### 2.3.1.1 Núcleo Caudado

O núcleo caudado possui a forma de uma vírgula, sendo a cabeça, situada na extremidade anterior, maior que a cauda [9, 12]. Este encontra-se numa posição lateral em relação ao ventrículo lateral e ao tálamo [9], estando ao mesmo tempo enrolado em torno do putame, globo pálido e de uma porção do ventrículo lateral [12]. A cabeça do núcleo caudado reside no espaço perfurado anterior enquanto a cauda pertence à abóbada do corno temporal do ventrículo lateral [12]. À medida que se percorre o núcleo caudado, a cauda torna-se sucessivamente mais estreita, terminando no corpo amigdalino, no lobo temporal [9, 12]. Lesões no núcleo caudado podem causar disfunções a nível cognitivo, emocional e perturbações na motricidade.

### 2.3.2 Núcleos Cinzentos Centrais do Diencefalo

#### 2.3.2.1 Tálamo

O tálamo é um dos mais volumosos núcleos cinzentos do diencefalo [9, 12], ocupando cerca de 4/5 do mesmo [2]. Este consiste numa massa de forma oval, situada bilateralmente, constituída por substância cinzenta no interior (que forma os vários núcleos tâlamicos) e revestido por uma película periférica de substância branca no exterior [2, 12]. O tálamo é um complexo altamente organizado e compartimentalizado responsável pelas comunicações com o córtex cerebral. Muitas das vias somatossensoriais ascendentes, provenientes da medula espinhal e do tronco cerebral, convergem no tálamo [2, 9, 11]. É aqui que se dá a integração sináptica de grande parte da informação antes desta ir para o cérebro e, é também no tálamo onde ocorre a recepção de informação proveniente do cérebro, referente ao controlo motor [2, 9]. O tálamo está fortemente ligado ao sistema límbico, daí estar envolvido nas funções emocionais e de memória [2]. Assim, lesões tâlamicas podem provocar distúrbios na memória, linguagem, controlo motor, disfunções na capacidade sensorial e sensitiva, visual e auditiva [16].

### 2.3.3 Hipocampo

O hipocampo, ou corno de Ammon, faz parte do sistema límbico e reside na parte mais externa do pavilhão do corno temporal do ventrículo lateral [2, 9, 12]. O hipocampo consiste numa pequena protuberância causada pela invaginação da parede do ventrículo [9], conferindo-lhe a sua tão característica forma que se assemelha a um cavalo marinho [11]. Possui uma cor esbranquiçada e é mais volumoso adiante do que atrás [12]. O hipocampo é uma das principais regiões do cérebro associadas à memória de longo prazo, ou à transição da memória de curto-prazo para longo prazo<sup>5</sup> [9, 11], por este motivo, lesões nesta estrutura podem provocar amnésia anterógrada profunda<sup>6</sup> [2].

---

<sup>5</sup> Este processo é chamado de consolidação de memória.

<sup>6</sup> Incapacidade de estabelecer novas memórias.



## Capítulo 3

# Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência da actualidade [1]. É um distúrbio cognitivo que se manifesta por uma deterioração da memória, que posteriormente afecta a percepção espacial e visual, a linguagem, a capacidade aritmética e compromete a execução das tarefas do dia-a-dia. Também se pode manifestar através de sintomas do foro psiquiátrico e perturbações a nível comportamental [17, 18].

Prevê-se um crescimento exponencial relativamente à predominância e incidência desta patologia à medida que a esperança média de vida da população mundial aumenta. Apesar dos esforços não foi ainda encontrada uma cura ou estratégia preventiva para a DA. Actualmente existem várias hipóteses que se debruçam sobre o que provoca a DA, sendo a hipótese amilóide a mais estudada e aceite, ao longo dos últimos vinte anos [19].

Com as estatísticas a apontarem para mais de 15 milhões de pessoas afectadas nas próximas décadas, a DA tornar-se-á num desafio social sem precedentes e uma fatia muito dispendiosa no orçamento de qualquer país [19]. Serão necessários múltiplos recursos para que, no futuro, sejam prestados os cuidados adequados às pessoas afectadas por esta doença [20].

### 3.1 Patofisiologia

Patologicamente, a DA é caracterizada por danos irreversíveis nos neurónios das áreas associadas ao córtex cerebral (neurónios responsáveis pela capacidade cognitiva) [21, 22]. Ao longo das últimas duas décadas têm-se verificado avanços surpreendentes no que toca ao conhecimento genético molecular e celular relativamente à DA.

A maior parte dos casos de Alzheimer são esporádicos, possuem uma etiologia<sup>7</sup> desconhecida e despoletam tardiamente. Contudo, nalguns casos, principalmente naqueles cujo início é precoce, a doença é causada por mutações genéticas que podem ser hereditárias [23]. A mutação pode ocorrer no gene que codifica o precursor da proteína amilóide (APP<sup>8</sup>) ou nos genes que codificam a proteína prenilina (PSEN1 ou PSEN2<sup>9</sup>) [19, 23, 24]. A alteração de qualquer um destes genes provoca a libertação em larga escala de proteína beta-amilóide (A $\beta$ <sup>10</sup>), cuja produção e acumulação nos tecidos cerebrais provoca o aparecimento de placas amilóides<sup>11</sup> (Figura 3.1), características da DA [22, 24]. A hipótese amilóide sugere que a desigualdade entre a produção e a libertação de A $\beta$  é a principal responsável pela acumulação de quantidades tóxicas desta proteína no organismo que, por sua vez, despoletam alterações na proteína tau (principal constituinte das tranças neurofibrilares - NFT<sup>12</sup>) [19, 22]. Assim, ao contrário do que anteriormente se pensava, a formação de NFT, a oxidação e a peroxidação de lípidos, a inflamação e a activação da cascata apoptótica que origina a morte celular são consideradas como uma consequência da produção e deposição de A $\beta$  [18, 21]. Consequentemente, a nível macroscópico verifica-se uma atrofia generalizada no córtex cerebral, provocada pelo estreitamento das circunvoluções e pelo alargamento dos sulcos [23].

Relativamente aos casos esporádicos ainda não são conhecidas as causas que provocam o aparecimento tardio da doença, todavia já estão identificados alguns dos factores de risco, para além da idade avançada [23, 24]. Pensa-se que nestes casos o distúrbio está associado à variação de um ou mais genes, bem como ao estilo de vida e a factores ambientais [23].

É, portanto, muito importante o reconhecimento e diagnóstico precoce da DA, bem como, o desenvolvimento de marcadores que possam coadjuvar tanto na clínica como nos testes neuropsicológicos. Desta forma, a detecção e monitorização das mudanças prematuras no

---

<sup>7</sup> Estudo das causas

<sup>8</sup> Do inglês amyloid protein precursor.

<sup>9</sup> Do inglês prenilin protein.

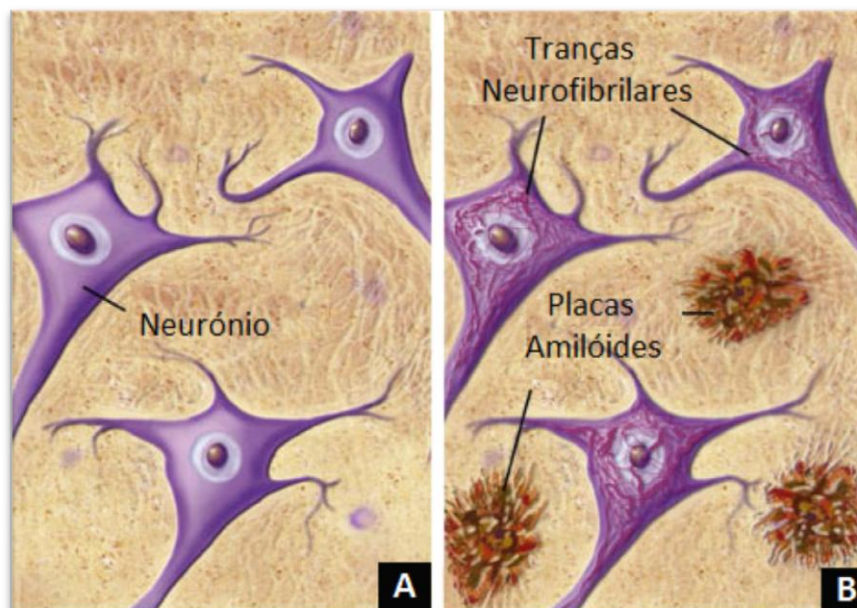
<sup>10</sup> Do inglês beta-amyloid.

<sup>11</sup> As placas amilóides são agregados extracelulares de A $\beta$  intimamente associados a axónios e dendrites distróficos, às células da glia e astrócitos.

<sup>12</sup> Do inglês neurofibrillary tangles. São feixes intracelulares de filamentos helicoidais emparelhados compostos por um anormal número de microtúbulos de proteína tau.



cérebro tornar-se-ia mais fácil. Com a recente disponibilidade de agentes farmacêuticos eficazes no tratamento de sintomas da DA, podem vir a ser desenvolvidos tratamentos que retardem a progressão da doença ou, em recurso, prevenir a evolução da mesma [22, 25].



**Figura 3.1:** Representação microscópica das células cerebrais. (A) Cérebro normal (sem patologia). (B) Cérebro com DA. Adaptado de [26].

## 3.2 Factores de Risco

À medida que se efectuam mais e mais estudos sobre os factores de risco da DA chega-se à conclusão que não se pode distinguir uma entidade única responsável pelo aparecimento da doença, mas sim uma variedade de causas que sugerem um aumento da probabilidade da ocorrência da mesma [27]. Deste conjunto destaca-se a idade avançada como sendo o factor que mais contribui para que um paciente desenvolva a DA [5, 19, 24, 28, 29]. Contudo, para além deste existem outros factores igualmente importantes.

Recentemente, o gene apolipoproteína E (ApoE<sup>13</sup>) tem vindo a ser estudado extensivamente como sendo um factor de risco para a doença. Existem três formas de alelos do gene ApoE ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ), mas só o último parece aumentar o risco de um indivíduo para a doença [5, 23, 24, 27-30], sendo que o alelo  $\epsilon 2$ , pelo contrário, diminui o risco de desenvolvimento de DA [5].

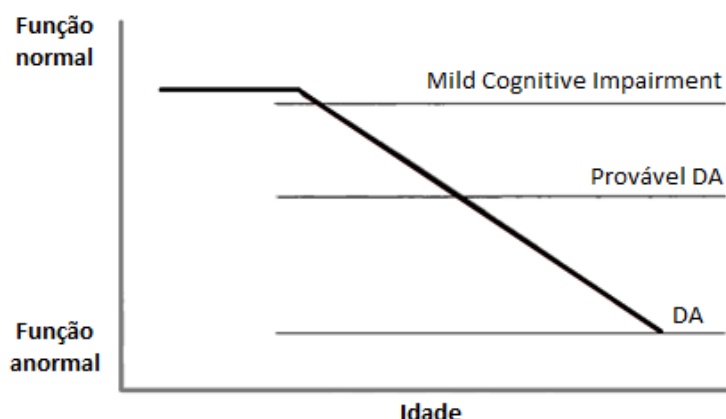
Outros factores de risco putativos incluem doenças cardiovasculares, nível de homocisteína no sangue, diabetes (tipo 2), traumatismo crânio-encefálico e baixo nível educacional [5, 23, 24, 27, 28, 31]. O risco aumenta também para pessoas com síndrome de Down

<sup>13</sup> Do inglês apolipoprotein E.

[24, 27]. No entanto, existem estudos que não estão de acordo quanto à influência de factores como tabagismo, género, nível de estrogénio no organismo e consumo de álcool e drogas, na patologia [5, 24, 27, 28, 30].

### 3.3 Mild Cognitive Impairment

Mild cognitive impairment (MCI) é, tal como o nome indica, um leve comprometimento a nível cognitivo. O MCI refere-se a um estágio intermédio da função cognitiva, compreendido entre as alterações verificadas no envelhecimento normal e na DA (Figura 3.2) [3-7].



**Figura 3.2:** Esquematização hipotética do envelhecimento normal passando pelo MCI até à demência. Adaptado de [5].

O MCI pode ser classificado em dois subtipos: amnésico (aMCI<sup>14</sup>) e não amnésico. Um paciente é classificado como possuindo aMCI quando não são preenchidos os critérios para demência [7]. Assim, os pacientes afectados por este distúrbio preservam algumas capacidades cognitivas como a função motora, função visual e espacial e o uso da linguagem, sem repercussões de maior na vida diária, em detrimento da perda de memória [6, 7, 22]. Por outro lado, o MCI não amnésico caracteriza-se por um declínio subtil nas funções não relacionadas com a memória, pelo que pode ser o precursor de outras demências que não relacionadas com a DA [7].

Actualmente é recomendado o acompanhamento assíduo dos pacientes com MCI [6], no entanto, para os clínicos, diagnosticar esta condição e diferenciá-la do envelhecimento normal pode tornar-se um desafio na medida em que, pacientes com défice a nível da memória ou a nível cognitivo podem apresentar uma performance nos testes neuropsicológicos dentro do normal e, consequentemente, não preencherem os requisitos para MCI [6, 7].

<sup>14</sup> Do inglês amnestic MCI.

O declínio associado ao MCI pode tornar-se num transtorno para o paciente, contudo a sua capacidade funcional não é afectada. Embora estando associado a um aumento significativo do risco de desenvolvimento de Alzheimer, o MCI é uma condição anormal cujo resultado da sua evolução ainda não é certo [4, 7].

### 3.4 Diagnóstico Clínico

Como consequência da intensificação da procura de terapias que travem ou que reduzam a velocidade de progressão da doença, torna-se necessário o desenvolvimento de métodos de diagnóstico mais precisos [22, 32]. Actualmente, os critérios de diagnóstico da DA baseiam-se na avaliação clínica e psíquica do paciente onde estão incluídos métodos como o estudo do seu historial clínico, testes neuropsicológicos, avaliação laboratorial, exames neurológicos, testes genéticos e aquisição de imagens cerebrais [6, 22].

As técnicas de imagem médica, mais concretamente a imagem por ressonância magnética (IMR), desempenham um papel muito importante na detecção precoce da DA. Através destas é possível, não só excluir outras causas para a demência, mas também diagnosticar indivíduos com aMCI [18, 32]. Mesmo num estado precoce, a patologia pode afectar a estrutura cerebral provocando alterações na mobilidade das moléculas de água nos espaços intra e extracelulares [4]. Esta alteração torna-se mais evidente nas fibras de substância branca uma vez que, em condições normais, as moléculas de água movem-se predominantemente numa direcção paralela aos feixes, mas em condições anómalas o seu movimento altera-se. A IRM é uma ferramenta que permite medir a mobilidade ou difusão da água, sendo por isso essencial no diagnóstico da DA [32].

O diagnóstico da DA não pode ser classificado como definitivo sem haver confirmação histológica por meio de biópsia ou autópsia. Consequentemente, os médicos apenas podem diagnosticar a demência como provável DA [18, 27]. Contudo, embora muito promissora, a IRM não deve ser usada na rotina clínica como meio de diagnóstico por si só, devido à não uniformização dos critérios apropriados para identificação da DA [7].



## Capítulo 4

# Imagem de Ressonância Magnética

A Imagem por Ressonância Magnética Nuclear (IRMN) ou apenas Imagem por Ressonância Magnética (IRM) é uma técnica que se encontra em rápida mutação e crescimento, cuja principal função é o estudo imagiológico das modificações patológicas e fisiológicas nos tecidos vivos. A sua excelente resolução espacial e elevada sensibilidade ao contraste entre os diferentes tecidos moles, associada à segurança proporcionada ao paciente (resultante do uso de radiação não ionizante) são algumas das principais razões pelas quais a IRM tem suplantado outras técnicas similares, como a tomografia computadorizada (TC) [8, 33]. Com melhorias contínuas na qualidade das imagens, no método de aquisição e no *design* do equipamento, a Imagem de Ressonância Magnética (IRM) é a modalidade de referência para examinar a morfologia e fisiologia do paciente [33].

A imagem por tensor de difusão (DTI<sup>15</sup>) tem vindo a ser reconhecida como ferramenta de diagnóstico e pesquisa para o estudo de lesões a nível cerebral, tais como as provocadas por demência, neoplasia, infecções intracranianas, anomalias nas fibras nervosas e na medula espinhal, entre outras [34]. Esta técnica é única pois fornece, de forma indirecta, uma visão privilegiada *in vivo* da estrutura e organização tecidular, tanto a nível intracelular como a nível extracelular [8, 35].

---

<sup>15</sup> Do inglês Diffusion Tensor Imaging

## 4.1 Princípios Físicos da Ressonância Magnética Nuclear

O magnetismo é uma propriedade fundamental da matéria. No núcleo dos átomos, estas propriedades são dependentes do spin e da distribuição de carga intrínsecas ao próton e ao neutrão. Existem vários elementos ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ), que a nível biológico são excelentes candidatos à produção de imagens de RM devido aos seus momentos dipolares magnéticos. Destes, o hidrogénio é o elemento mais utilizado atendendo ao facto de possuir a maior razão giromagnética e também à sua enorme abundância ao nível dos tecidos biológicos [33, 35].

Devido à energia interna do organismo (energia térmica), os núcleos vibram e movem-se de forma aleatória não havendo uma magnetização total (magnetização macroscópica). Ao ser aplicado um campo magnético externo,  $B_0$ , os spins distribuem-se em dois níveis de energia: alinhados com o campo (paralelos – estado de menor energia) e não alinhados com o campo (antiparalelos – estado de maior energia). Devido ao ligeiro excesso de spins paralelos, a magnetização total possui uma componente longitudinal (ao longo do eixo z) alinhada com o campo  $B_0$ , sendo a componente transversal (eixo xy) nula, uma vez que a rotação dos spins é desfasada [33, 35].

Para além da separação dos spins em dois estados de energia distintos estes também precessam em torno de um eixo paralelo ao campo  $B_0$ . A frequência de ressonância, à qual se dá o nome de frequência de Larmor ( $\omega_0$ ) ou frequência de precessão, é proporcional à força do campo magnético, tal que,

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad \text{Equação 4.1}$$

Sendo  $\gamma$  a razão giromagnética, característica de cada elemento,  $B_0$  a intensidade do campo magnético (tesla – T) e  $\omega_0$  a frequência angular [35]. Assim, dado que a energia é proporcional à frequência, a separação dos estados de energia  $\Delta E$  entre os spins paralelos e antiparalelos, é proporcional à frequência de precessão logo, quanto maior for o campo magnético, maior será a frequência de precessão [33].

Energia, sob a forma de um pulso de radiofrequência (RF) e com a mesma frequência que os prótons, vai afectar o equilíbrio dos spins, tal que a energia é absorvida e converte os spins paralelos em spins antiparalelos (do estado de menor energia para o de maior energia), elevando o sistema para um estado excitado. Quando o sistema retorna novamente ao seu estado de equilíbrio (relaxação), há uma emissão de energia electromagnética (sinal de RM). A relaxação pode ser dividida em duas componentes: longitudinal (recuperação da magnetização ao longo do eixo do z seguindo uma curva exponencial caracterizada pela constante de tempo  $T_1$  – Equação 4.2), e transversal (decaimento da magnetização ao longo do eixo xy, devido ao desfasamento dos

spins, seguindo uma curva exponencial caracterizada pela constante de tempo T2 - Equação 4.3) [33, 35].

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad \text{Equação 4.2}$$

$$M_{xy}(t) = M_0 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \quad \text{Equação 4.3}$$

## 4.2 Formação da Imagem em Ressonância Magnética

Uma sequência em IRM é um conjunto de pulsos de RF e gradientes cujo objectivo principal é produzir o sinal do tecido em estudo, da forma mais rápida possível limitando os artefactos e sem alterar a relação sinal-ruído [35].

Depois de emitido, o sinal de RM é captado e codificado através de vários gradientes num espaço virtual ao qual se dá o nome de *espaço k*. O *espaço k* é representado através de uma matriz bi-dimensional equivalente a um plano de *Fourier*. Posteriormente, através da transformada de *Fourier* inversa, os dados obtidos são processados matematicamente e o sinal é reconstruído, formando-se uma imagem [33, 35].

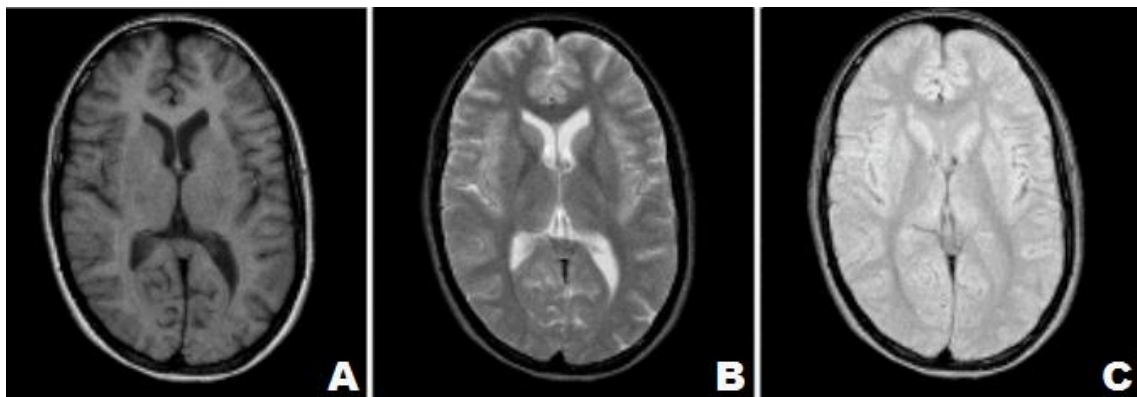
É a sequência escolhida que determina a forma como o *espaço k* é preenchido. A RM baseia-se em três sequências principais: eco de spin<sup>16</sup>, recuperação da inversão<sup>11</sup> e eco de gradiente<sup>11</sup>. Tendo em conta o intuito e o tema deste trabalho só irão ser abordadas as sequências que estão na base da técnica de difusão.

A sequência de eco de spin (SE) consiste na emissão de um pulso de RF de 90°, que provoca o desfasamento dos spins e produz uma magnetização transversal máxima ( $M_{xy}$ ), seguido de um pulso de RF de 180°, em que os spins voltam a entrar em fase, causando o reaparecimento da magnetização transversal [33, 35]. Ao tempo que decorre entre o pulso de 90° e o aparecimento de sinal mensurável dá-se o nome de tempo de eco (TE), e ao tempo que decorre entre dois pulsos de 90° dá-se o nome de tempo de repetição (TR) [33, 35]. O pulso de refocagem de 180°, aplicado em TE/2, cancela as heterogeneidades produzidas pelo campo magnético estático, tornando o pico do eco de spin exclusivamente dependente de T2 [33, 35, 36]. Como é possível observar pela Tabela 4.1, as variações na escolha dos tempos TE e TR originam imagens ponderadas em densidade protónica (DP) ou nos tempos de relaxação (T1 e T2) (Figura 4.1).

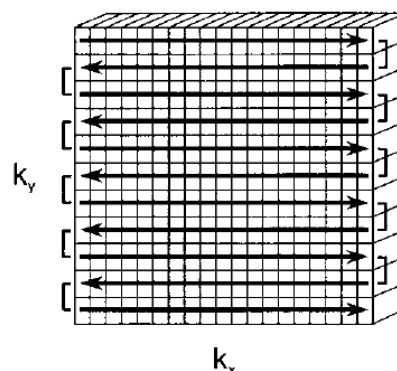
<sup>16</sup> Do inglês spin echo, inversion recovery e gradient recalled echo.

**Tabela 4.1** – Variação de TE e TR na ponderação da imagem

	TE	TR
Imagem ponderada em T1	Curto	Curto
Imagem ponderada em T2	Longo	Longo
Imagem ponderada em DP	Curto	Longo

**Figura 4.1:** Imagens ponderadas em A – T1, B – T2, C – DP.

A sequência de *echo planar imaging* (EPI) é uma técnica de aquisição extremamente rápida, em que toda a informação sobre a imagem é adquirida num único intervalo de TR [33]. A sequência base consiste na emissão de um pulso RF de 90°, tal como na sequência de eco de spin, ao que se segue uma sequência de gradientes (selecção de corte, codificação de fase e de codificação da frequência) que iniciam o preenchimento do *espaço k*. O primeiro gradiente desfase os spins excitados pelo pulso RF, e o segundo gradiente reverte o processo de desfaseamento. A rápida troca de gradientes que codificam a frequência gera um eco, que pode ser reproduzido formando-se uma cadeia de ecos que preenchem o *espaço k* num padrão em *zig-zag* [33, 35, 36].

**Figura 4.2:** Representação do preenchimento do *espaço k* com uma sequência EPI. Adaptado de [33].

Para a obtenção de imagens ponderadas em difusão é utilizada uma sequência SE-EPI (spin echo – ultrafast echo planar imaging preparation) que consiste na emissão de um par de pulsos RF



de  $90^\circ$  e  $180^\circ$  seguidos dos gradientes de selecção de corte, codificação de fase e codificação de frequência. São também adicionados à sequência dois gradientes de difusão que antecedem e sucedem o pulso de  $180^\circ$ . A sequência SE-EPI é ponderada em T2 pelo que, a imagem ponderada em difusão também terá uma ponderação em T2, mas que é tornada sensível à presença dos gradientes de difusão [33-35], como será explicado no subcapítulo seguinte.

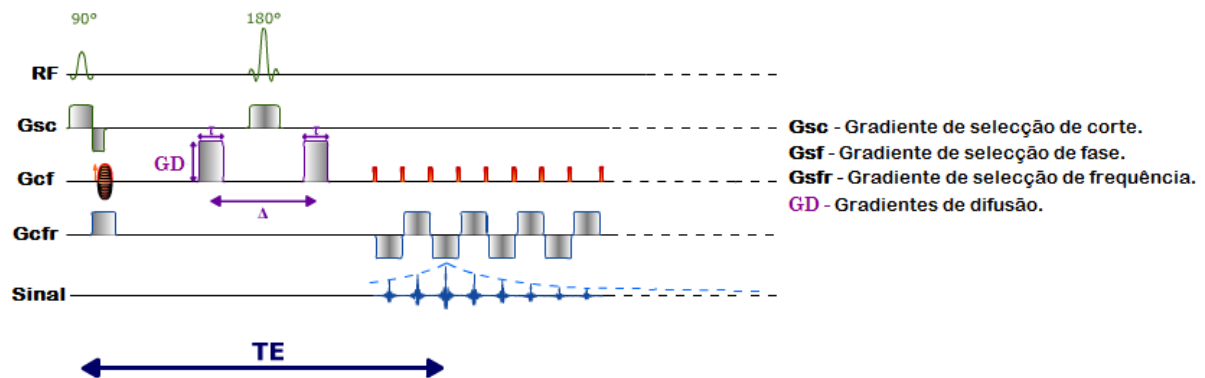


Figura 4.3: Esquema da sequência SE-EPI com gradientes de difusão. Adaptado de [35].

### 4.3 Imagem de Difusão

O termo difusão refere-se ao movimento aleatório de moléculas e iões devido à energia térmica destas partículas. A constante de difusão  $D$  está dependente da temperatura e é uma característica comum a todos os fluidos, dado que reflecte a mobilidade das moléculas no seu meio ambiente [34].

A imagem ponderada em difusão ( $DWI^{17}$ ) é uma técnica que mede os movimentos brownianos das moléculas de água independentemente da sua direcção de deslocamento [8, 33, 35, 37]. Tendo em conta que em IRM os tempos de medição são tipicamente da ordem dos 10 aos 100 ms, esta técnica pode ser tornada sensível às mudanças na difusão das moléculas de água visto que estes deslocamentos são da mesma ordem de grandeza das dimensões celulares ( $10^{-8}$  e  $10^{-4}$  m) [34, 35]. Apesar da difusão ser aleatória (as partículas colidem umas com as outras e alteram a sua trajectória - *random walk*) [34, 35], esta pode ser livre como no caso do líquido cefalorraquidiano, em que as moléculas de água não encontram restrições ao movimento, ou pode encontrar-se condicionada por diferentes estruturas celulares como membranas, proteínas, macromoléculas, fibras, etc. (difusão restrita), que podem variar de acordo com os tecidos e certas modificações patológicas (tumor, edema, abscesso, etc.) [35].

<sup>17</sup> Do inglês Diffusion Weighted Image

A imagem de difusão utiliza gradientes muito elevados que, quando aplicados aos tecidos produzem diferenças de sinal devido à mobilidade das moléculas de água [33, 35]. Tal como referido no sub-capítulo anterior, para a obtenção de imagens ponderadas em difusão é normalmente utilizada a sequência SE-EPI por ser mais rápida, o que limita os artefactos (macroscópicos) de movimento [35]. Para cada sequência em particular é ajustado o factor valor  $b$  ( $s.mm^{-2}$ )<sup>18</sup>, sendo que, quanto maior for este valor maior será a ponderação de difusão. De acordo com a Equação 4.4, através da utilização da sequência SE-EPI é possível relacionar o sinal em  $M_t(E)$ , adquirido no tempo de eco  $TE$ , com o sinal  $M_t(O)$  relativo ao primeiro pulso de radiofrequência, permitido assim avaliar a perda de sinal devido ao desfasamento induzido pela difusão.

$$M_t(TE) = M_t(0).e^{-\frac{TE}{T2}}.e^{-bD} \quad \text{Equação 4.4}$$

Na prática corrente a imagem por difusão consiste na obtenção de duas imagens por cada corte: uma sem gradiente ( $b = 0 s.mm^{-2}$  - imagem ponderada em T2) e outra com gradiente elevado ( $b = 1000 s.mm^{-2}$  - ponderação de difusão) [34, 35]. Tecidos cuja difusão das moléculas de água é mais rápida apresentam uma perda de sinal maior do que aqueles cuja difusão das moléculas é menor. Assim, a integridade estrutural de certos tecidos pode ser medida *in vivo* através da imagem ponderada em difusão, na qual as características da difusão da água são determinadas pela geração de um mapa que permite obter o valor do coeficiente de difusão aparente (ADC) para cada voxel [33, 35]. O ADC recebe a denominação de aparente pois no voxel estão também incluídos os capilares. Na imagem ponderada em difusão, o valor de ADC é um escalar que depende da sequência de pulsos [38].

A imagem ponderada em difusão e, conseqüentemente, os mapas de ADC são óptimos indicadores na prevenção de acidentes vasculares cerebrais e na predição e avaliação de patofisiologias tumorais, infecciosas, degenerativas e inflamatórias [33, 35]. A imagem de difusão é também muito útil e promissora na detecção precoce de lesões isquémicas [35].

## 4.4 Imagem por Tensor de Difusão

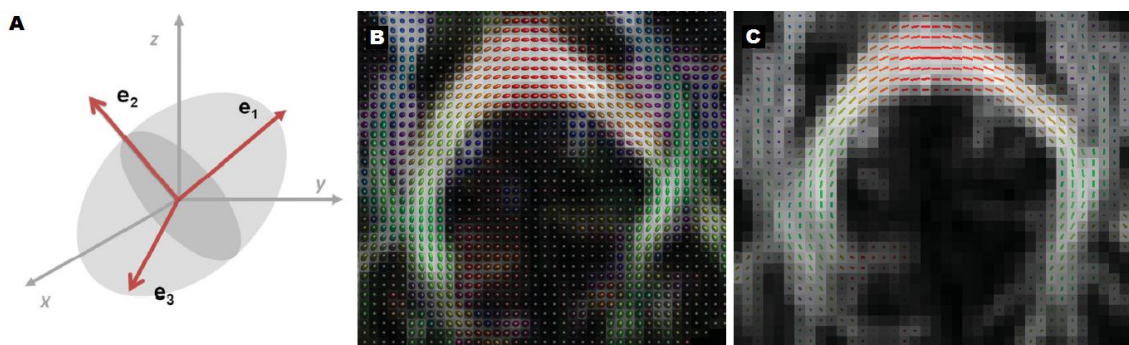
A difusão diz-se anisotrópica quando o movimento das moléculas de água é orientado. Nas fibras de substância branca existem barreiras como as membranas dos axónios e as bainhas de mielina que proporcionam movimentos moleculares em direcções predominantemente paralelas às suas [15, 35, 37]. Quando se trata de descrever a difusão isotrópica, apenas é usado um

<sup>18</sup> O gradiente de campo magnético é quantificado em termos do factor valor  $b$ .

parâmetro, o coeficiente de difusão ( $D$ ). Contudo, quando o valor da difusão não é independente da direcção é necessário um tensor de difusão para descrever o movimento das moléculas de água [34]. O tensor de difusão é um modelo matemático que pode ser representado através de uma matriz cujos vectores próprios ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) são os valores de ADC correspondentes aos gradientes de difusão aplicados [15, 34]. Na DTI o valor de ADC já não é um escalar uma vez que, a sua medição é feita em pelo menos três direcções diferentes e, conseqüentemente dependerá das variações do valor do gradiente de campo magnético em cada direcção [38].

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad \text{Equação 4.5}$$

Através da aquisição de imagens ponderadas em difusão em seis, ou mais, direcções não-colineares é possível quantificar a direcção máxima de difusão e obter informação direcciona sobre os tecidos [15]. Estes dados estão contidos na diagonal principal da matriz, ( $D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}$ ), à qual correspondem três vectores próprios ( $e_1, e_2, e_3$ ), que definem a orientação do elipsóide. A orientação do vector próprio principal, que se encontra alinhada com o eixo principal do elipsóide (direcção onde a difusividade é mais rápida) é, desta forma, utilizada para estimar a orientação dos tractos das fibras de substância branca, permitindo assim fazer um mapeamento dos tractos de substância branca no cérebro [15, 37]. Cada voxel terá um elipsóide associado ao mesmo, que pode ser representado graficamente, como se pode ver na Figura 4.4. Através da interpolação sucessiva das várias direcções em cada voxel e, através de algoritmos específicos que comparam a direcção máxima de difusividade de um voxel com o voxel vizinho, é possível propagar e recriar a trajectória dos tractos de fibras até que estes encontrem um dos critérios de paragem (sair do volume cerebral, valores baixos de anisotropia ou uma curvatura acentuada do trajeto) [37].

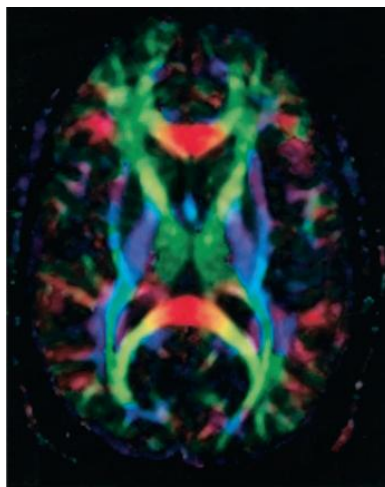


**Figura 4.4:** A) Elipsóide de difusão que possui a direcção do seu eixo principal, representado pelo vector próprio  $e_1$  do tensor de difusão. B) Tensor de difusão e C) vector próprio principal, calculados para cada voxel cerebral. Adaptado de [37].

Num meio isotrópico, como é o caso da substância cinzenta, as moléculas terão igual liberdade de movimento em todas as direcções pelo que, o elipsóide assume uma forma esférica (nalguns estudos como refere Lazar [37] a forma esférica do elipsóide também pode dever-se ao

facto de se estar perante uma zona onde há cruzamento de fibras) [15, 37]. Pelo contrário, num meio anisotrópico o elipsóide será mais alongado.

Os principais parâmetros que a técnica de tensor de difusão permite obter são a anisotropia fraccional ( $FA^{19}$ ) e a difusividade média ( $MD^{20}$ ). A MD é a média do ADC em todas as direcções [34]. A FA fornece informações acerca da forma do tensor de difusão em cada voxel, apresentando valores compreendidos entre zero (difusão isotrópica) e um (difusão anisotrópica linear ideal) [34, 35]. Os mapas de FA são normalmente representados através de um código de cores – vermelho, verde e azul (modelo RGB<sup>21</sup>) – cujo brilho das cores é modulado pelos valores de FA [15]. A cor vermelha representa a direcção esquerda – direita, a cor verde a direcção ântero – posterior e a cor azul a direcção superior – inferior [15], como se pode observar na Figura 4.5.



**Figura 4.5:** Mapa de FA combinado com mapa direccional. Adaptado de [15].

A maior limitação desta técnica prende-se principalmente com a resolução do problema do cruzamento dos tractos de fibras que pode conduzir a erros graves no que toca ao mapeamento dos tractos cerebrais.

A técnica de DTI tem inúmeras aplicações das quais se distinguem o estudo *in vivo* da microestrutura dos tecidos que, por sua vez, permite avaliar lesões nas fibras nervosas. Em conjunto com outras técnicas de RM, nomeadamente a RM funcional, é possível avaliar não só as fibras mas a sua conectividade e a actividade cerebral. De forma igualmente relevante, esta técnica tem também sido utilizada no estudo de doenças como esclerose múltipla, massas e infecções intracranianas e, claro, na DA [35].

<sup>19</sup> Do inglês Fractional Anisotropy.

<sup>20</sup> Do inglês Mean Diffusivity.

<sup>21</sup> Do inglês Red Green and Blue.

## 4.5 Artefactos da Imagem por Difusão

Em RM os artefactos manifestam-se como imagens que não representam de forma correcta a anatomia que se pretende visualizar. Alguns artefactos podem ser relativamente insignificantes e facilmente identificáveis. Outros, pelo contrário, podem vir a comprometer o potencial do exame e o próprio diagnóstico em si [33].

No caso da imagem por difusão os artefactos podem advir do uso dos fortes campos de gradientes necessários à ponderação em difusão ou do movimento do paciente. O facto de se usarem gradientes muito fortes para a obtenção de imagens ponderadas em difusão provoca a distorção/contracção/dilatação da imagem e tornam a aquisição da mesma muito sensível aos movimentos da cabeça e do cérebro [33, 35]. Outro dos obstáculos é devido às correntes de *eddy*. Durante a aplicação dos gradientes de codificação de fase, a rápida alternância entre gradientes (ascendentes e descendentes) induz correntes que reduzem a eficácia dos mesmos, provocando distorções na imagem [33, 35, 36]. Para reduzir o efeito das mesmas poder-se-iam utilizar gradientes de menor amplitude e de maior duração, ou outros mecanismos de compensação [36]. Qualquer dos artefactos supracitados dependerá e irá diferir de acordo com o valor do gradiente de campo magnético,  $b$ , utilizado [35].



## Capítulo 5

# Processo Experimental

Este estudo possui como principal objectivo a comparação e análise dos valores de anisotropia fraccional (FA) e coeficiente de difusão (ADC) entre vários grupos de pacientes que têm vindo a demonstrar perturbações a nível da memória. Nas secções que se seguem será feita a apresentação da metodologia utilizada na obtenção, pré-processamento e processamento dos dados obtidos.

### 5.1 Recrutamento

Para este estudo foram usados participantes previamente inscritos numa Clínica de Memória, onde foram sujeitos a um protocolo de avaliação no qual se incluía a apreciação do seu do seu historial clínico, exames neurológicos, testes neuropsicológicos, avaliação laboratorial e obtenção de imagens cerebrais.

Antes de se iniciar qualquer procedimento, este estudo foi aprovado pela comissão de ética local e foi obtido o consentimento informado por parte de todos os participantes. O grupo inicial era constituído por uma amostra de 51 indivíduos, contudo, sete pacientes foram excluídos, reduzindo assim a amostra a 44 sujeitos. Destes, 18 foram inicialmente classificados como Controlo (C), 12 como Pré-MCI e 14 como MCI.

### 5.1.1 Critérios de selecção

Para o grupo de Controlo foram escolhidos sujeitos com as seguintes características: 1) ausência de queixas a nível cognitivo e 2) sujeitos cujo desempenho nos testes neuropsicológicos (efectuados pela BLAD<sup>22</sup>) se encontrava dentro do normal estabelecido.

O grupo Pré-MCI consistiu na escolha de sujeitos que reuniam os seguintes aspectos: 1) havia queixas a nível cognitivo e 2) cuja performance nos testes neuropsicológicos se encontrava dentro do normal.

Para o grupo classificado como MCI foram seleccionados os sujeitos que apresentavam as seguintes características: 1) queixas a nível cognitivo e 2) aqueles cujo desempenho nos testes neuropsicológicos demonstrou um comprometimento na cognição (um desvio padrão de 1,5 relativamente ao que é considerado normal tendo em conta a idade e o grau de escolaridade). Os critérios de selecção para este grupo consistiram numa adaptação dos critérios utilizados pelo Grupo de Trabalho em MCI do Consórcio Europeu para a Doença de Alzheimer (DA) [39].

### 5.1.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão abrangeram todos os grupos e incluíam as seguintes particularidades: 1) manifestação de demência; 2) um resultado nos testes neuropsicológicos (MMSE<sup>23</sup>) abaixo do valor estabelecido tendo em conta o nível de escolaridade; 3) patologias do foro neurológico ou psiquiátrico que pudessem ser responsáveis por alterações cognitivas (demências vasculares, enfartes, tumores, traumatismos cranianos, hematomas, hipertensão, diabetes, etc.); 4) historial de abuso de álcool e substâncias ilícitas; 5) sintomas de depressão graves e 6) resultados anormais nas imagens de RM (foram permitidas atrofias a nível do córtex cerebral e alterações na substância branca - ambas relacionadas com as alterações sofridas ao nível do córtex com o avançar da idade).

## 5.2 Aquisição das Imagens

As imagens de ressonância foram adquiridas num equipamento com 1,5 Tesla (GE Medical Systems, CVi/Nvi) na Clínica de Ressonância Magnética de Caselas. Este estudo centrou-se na imagem de difusão pelo que foi utilizada uma sequência de difusão simples para as imagens ponderadas em difusão e uma sequência SE-EPI com gradientes de difusão para a imagem por tensor de difusão (DTI).

As imagens ponderadas em difusão foram adquiridas com um factor  $b$  no valor de

---

<sup>22</sup> Battery of Lisbon for the Assessment of Dementia.

<sup>23</sup> Do inglês Mini Mental State Examination.



$1000 \text{ s. mm}^{-2}$ . Os outros parâmetros de difusão foram os seguintes: tempo de repetição (TR) =  $10000 \text{ ms}$ , tempo de eco (TE) =  $80 \text{ ms}$ , matriz de aquisição =  $128 \times 128$ , *field of view* (FOV) =  $320 \text{ mm}$ , espessura de corte =  $5 \text{ mm}$ .

As imagens por tensor de difusão foram adquiridas ao longo de 25 gradientes com um factor valor  $b$  de  $1000 \text{ s. mm}^{-2}$ , tanto no plano coronal como no plano axial, de acordo com os parâmetros que se seguem: (TR) =  $10000 \text{ ms}$ , tempo de eco (TE) a variar entre  $81 \text{ ms}$  a  $106 \text{ ms}$ , matriz de aquisição =  $128 \times 128$ , *field of view* (FOV) =  $260 \text{ mm}$ , espessura de corte =  $5 \text{ mm}$ .

Posteriormente os dados obtidos foram exportados para estações independentes de modo a serem processados pelo *software ExploreDTI* e pelo *software Functool*.

### 5.3 Selecção das Regiões de Interesse

A selecção das regiões de interesse (ROI) teve como referência os trabalhos efectuados por Cho, H., et al., Bozzao, A., et al. e Stahl, R., et al. [4, 21, 40]. Ao todo foram considerados 29 ROIs tal como apresentado na Tabela 5.1.

**Tabela 5.1** – Localização anatómica dos ROIs.

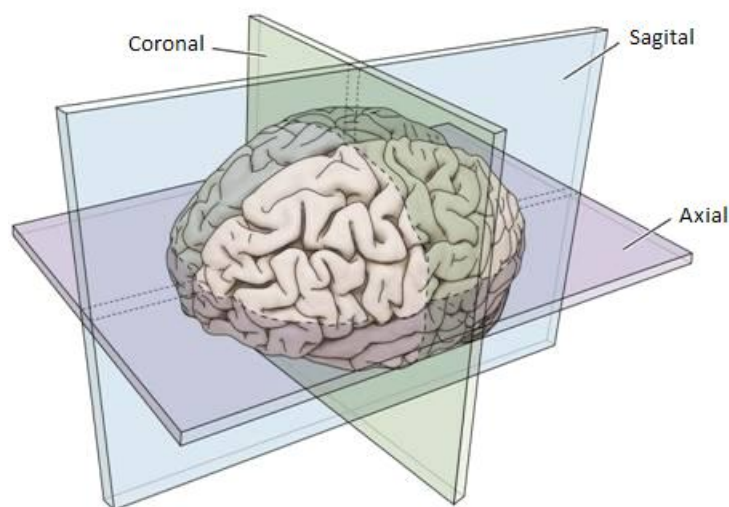
ROI	Localização	ROI	Localização	ROI	Localização
1	Lobo occipital e.	11	Fascículo longitudinal superior d.	21	Membro anterior da cápsula interna e.
2	Lobo occipital d.	12	Fascículo longitudinal inferior e.	22	Membro anterior da cápsula interna d.
3	Lobo parietal e.	13	Fascículo longitudinal inferior d.	23	Cabeça do núcleo caudado e.
4	Lobo parietal d.	14	Hipocampo e.	24	Cabeça do núcleo caudado d.
5	Esplénio do Corpo Caloso	15	Hipocampo d.	25	Joelho do corpo caloso
6	Cíngulo posterior e.	16	Tálamo e.	26	Cíngulo anterior e.
7	Cíngulo posterior d.	17	Tálamo d.	27	Cíngulo anterior d.
8	Lobo temporal e.	18	Membro posterior da cápsula interna e.	28	Lobo frontal e.
9	Lobo temporal d.	19	Membro posterior da cápsula interna d.	29	Lobo frontal d.
10	Fascículo longitudinal superior e.	20	Corpo do corpo caloso		

Nota: As letras e. e d. denominam, respectivamente, as posições esquerda e direita.

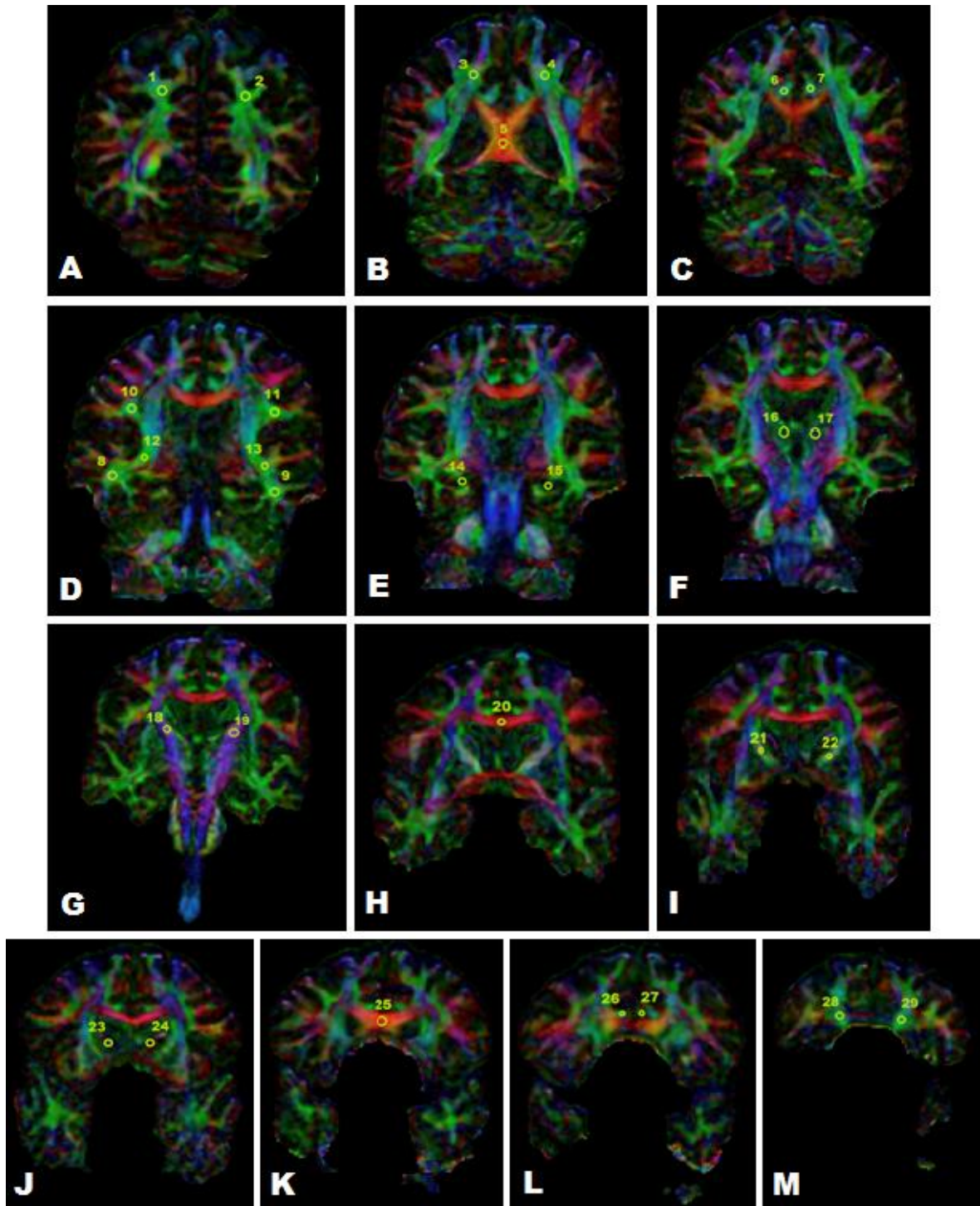
O posicionamento dos ROIs foi efectuado sob a orientação de um médico neurorradiologista sobre as imagens originais de difusão. Posteriormente estes foram novamente marcados sobre os mapas de FA e ADC. Os parâmetros do tensor de difusão foram calculados numa base voxel por voxel com as dimensões ( $1,0165 \times 1,6015 \times 5 \text{ mm}$ ).

Os ROIs localizados nas regiões de substância branca foram colocados de modo a que houvesse um distanciamento máximo em relação à substância cinzenta do córtex. O tamanho em termos de volume dos voxéis dos ROIs foi determinado como sendo de  $31 \mu\text{L}$ ,  $41,5 \mu\text{L}$ ,  $51,5 \mu\text{L}$ ,  $62 \mu\text{L}$ ,  $82,5 \mu\text{L}$ ,  $103,5 \mu\text{L}$ . O ROI de  $31 \mu\text{L}$  foi aplicado bilateralmente ao cíngulo anterior e posterior e ao membro anterior da cápsula interna. O ROI de  $41,5 \mu\text{L}$  foi aplicado ao corpo do corpo caloso e, bilateralmente, à cabeça do núcleo caudado. O ROI de  $51,5 \mu\text{L}$  foi aplicado bilateralmente ao fascículo longitudinal superior e inferior. O ROI de  $62 \mu\text{L}$  foi aplicado bilateralmente ao hipocampo. O ROI de  $82,5 \mu\text{L}$  foi aplicado bilateralmente aos lobos temporal e frontal e, também ao membro posterior da cápsula interna. Por fim, o ROI de  $103,5 \mu\text{L}$  foi aplicado ao joelho e esplénio do corpo caloso e, bilateralmente, ao tálamo e lobos parietal e occipital.

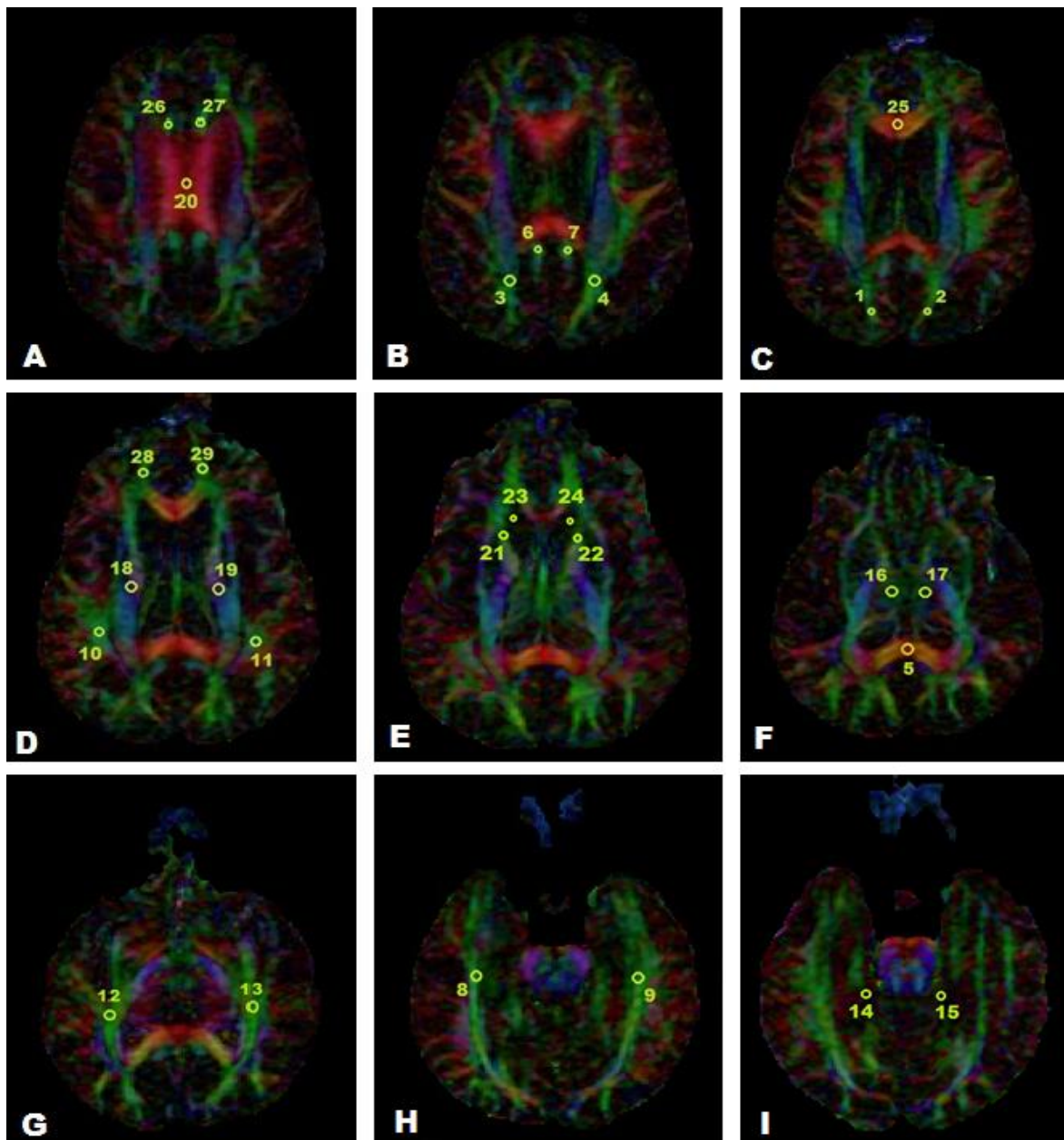
Os ROIs foram aplicados no plano coronal (Figura 5.2) e no plano axial (Figura 5.3), uma vez que para alguns pacientes a aquisição foi feita no plano coronal e para outros a aquisição foi feita no plano axial. No entanto, há que salientar que embora esteja seleccionada a mesma estrutura em ambos os planos (coronal e axial), não é possível marcar exactamente os mesmos *voxels*. Isto acontece devido à morfologia complexa das estruturas cerebrais, ou seja, o volume de tecido seleccionado no plano coronal não é exactamente igual ao volume de tecido que se encontra dentro da região seleccionada no plano axial, mesmo que se trate da mesma estrutura (Figura 5.1).



**Figura 5.1:** Planos anatômicos do cérebro.



**Figura 5.2:** Representação esquemática da localização dos ROIs no plano coronal. A) Lobo occipital; B) Lobo parietal e esplénio do corpo caloso; C) Cíngulo posterior; D) Lobo temporal e fascículo longitudinal superior e inferior; E) Hipocampo; F) Tálamo; G) Membro posterior da cápsula interna; H) Corpo do corpo caloso; I) Membro anterior da cápsula interna; J) Cabeça do núcleo caudado; K) Joelho do corpo caloso; L) Cíngulo anterior; M) Lobo Frontal.



**Figura 5.3:** Representação esquemática da localização dos ROIs no plano axial. A) Corpo do corpo caloso e cíngulo anterior; B) Lobo parietal e cíngulo posterior; C) Lobo occipital e joelho do corpo caloso; D) Fascículo longitudinal superior, membro posterior da cápsula interna e lobo frontal; E) Membro anterior da cápsula interna e cabeça do núcleo caudado; F) Esplénio do corpo caloso e tálamo; G) Fascículo longitudinal inferior; H) Lobo temporal; I) Hipocampo.

## 5.4 Processamento de Imagem

### 5.4.1 Processamento através do *software ExploreDTI*

O programa *ExploreDTI* foi criado com o intuito de suprir as necessidades referentes ao processamento de imagens por tensor de difusão. O programa foi apresentado pela primeira vez

num congresso da ISMRM<sup>24</sup> em 2009 e, a partir daí foi disponibilizado gratuitamente para instituições académicas.

O *ExploreDTI* foi desenvolvido em *Matlab* (The Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, USA) estando assim acessível para várias plataformas (Windows PC, Unix, Mac). O principal objectivo deste programa consiste na exposição interactiva e manipulação dos dados em bruto, permitindo assim a realização de tractografia de fibras de substância branca, a renderização da superfície cerebral e a obtenção das principais características de difusão como a principal direcção de difusão, elipsóides e cubóides de difusão e distribuição da orientação das fibras [41].

As principais características do *ExploreDTI* incluem: a reformatação dos dados (o *ExploreDTI* pode tomar como input, imagens ponderadas em difusão em múltiplos formatos como DICOM, Analyze, NIFTI, Matlab e outros); a correção do movimento e das distorções induzidas pelas correntes de eddy, através da incorporação da rotação da matriz B (matriz que possui o valor  $b$  e as direcções – vectores – dos gradientes) é possível preservar a informação orientacional; ferramentas para avaliação da qualidade dos artefactos; a tractografia das fibras; a possibilidade de gerar fantasmas de fibras sintéticos através da utilização de parâmetros pré-definidos como o valor de gradiente de campo (factor  $b$ ), tamanho do voxel, número de direcções em que é aplicado o gradiente, etc.; e, claro, a visualização das propriedades locais das fibras de substância branca [42].

Após a realização da correção do movimento e da distorção, foram marcados os ROIs apresentados no subcapítulo no subcapítulo anterior (Figura 5.2 e Figura 5.3) em localizações específicas do cérebro. Seguidamente procedeu-se a uma análise quantitativa dos ROIs onde se extraíram os parâmetros de FA e MD.

Na Figura 5.4 pode observar-se uma das possíveis interfaces do *software ExploreDTI*. Escolhendo a opção ‘*Palettes*’ na barra do menu é possível seleccionar qual o grupo de comandos de acesso rápido que se pretende (neste caso foram escolhidos os comandos ‘*Axis*’ e ‘*Draw*’).

<sup>24</sup> International Society for Magnetic Resonance in Medicine.



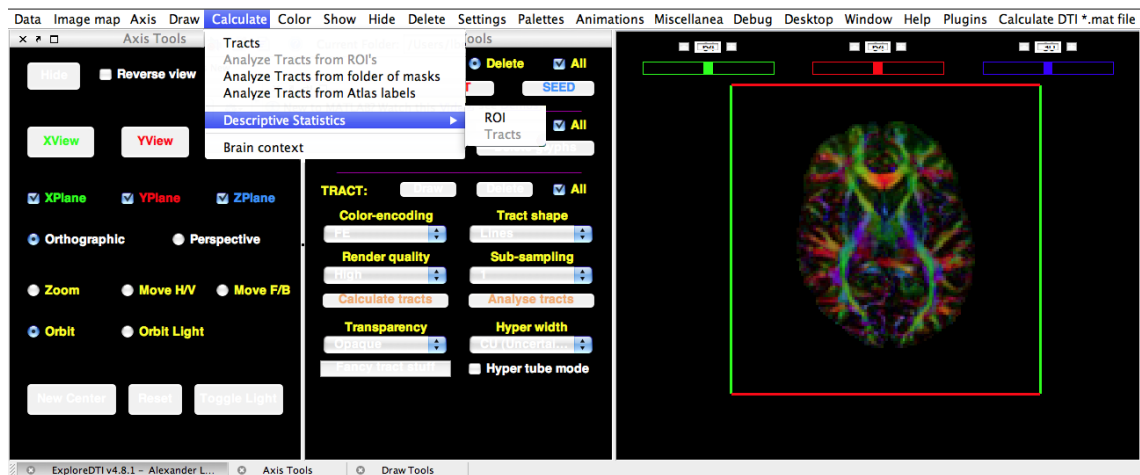


Figura 5.4: Interface gráfica do software *ExploreDTI*.

### 5.4.2 Processamento através do software *Functool*

O software *Functool* é um programa da *General Electric Medical Systems* concebido para fazer o pós-processamento de imagens avançadas de RM [43]. Este permite ao utilizador processar dados dinâmicos ou funcionais ou mesmo de espectroscopia [44].

A funcionalidade de processamento de imagem do software *Functool* utilizada foi a obtenção de mapas de coeficiente de difusão aparente (ADC), tanto na forma convencional como na exponencial, e de anisotropia fraccional (FA).

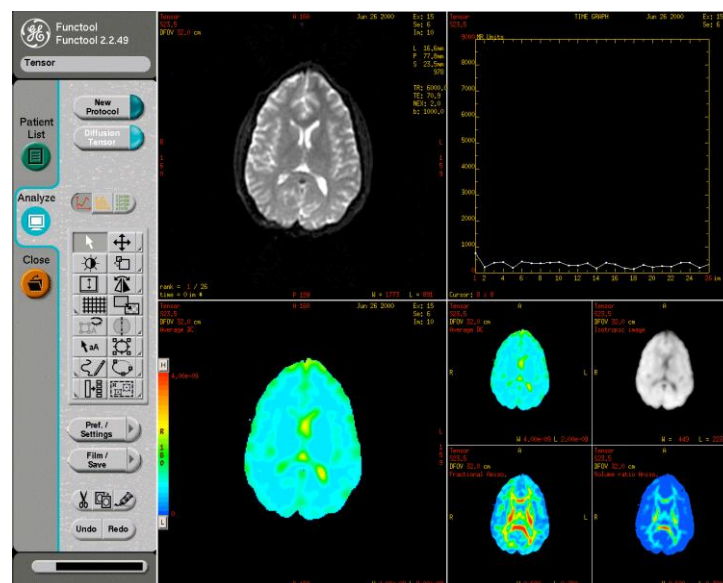


Figura 5.5: Interface gráfica do software *Functool*. Adaptado de [44].

Na Figura 5.5 pode observar-se o *layout* da interface do software *Functool*. Na divisão superior esquerda da figura exibe-se a imagem de referência, e na divisão superior direita, o gráfico que representa as curvas de intensidade da imagem. As duas divisões inferiores esquerda e direita correspondem à exibição dos mapas funcionais das imagens que se pretendem analisar.

## 5.5 Tratamento Estatístico

Na pesquisa médica é comum a pretensão de classificar materiais ou indivíduos em grupos definidos, por forma a determinar a sua qualidade ou se são ou não portadores de doença [45]. No âmbito deste trabalho o processamento estatístico é utilizado de modo a verificar o desempenho de dois softwares, *ExploreDTI* e *Functool*, no diagnóstico da DA, bem como as diferenças que existem entre os vários grupos de estudo.

Existem dois tipos de testes estatísticos: os testes não paramétricos e os testes paramétricos. Os testes não paramétricos são aqueles cujo modelo não especifica as condições acerca dos parâmetros da população de onde foi retirada a amostra [46]. Estão normalmente associados a certas hipóteses, como o facto de as amostras serem independentes e ao facto de se assumir uma continuidade subjacente às variáveis em estudo. Os testes paramétricos possuem uma premissa mais ampla, o que faz com que este tipo de testes permita chegar a uma conclusão mais particular<sup>25</sup>, sendo por isso “mais potentes” do que os testes não paramétricos [46, 47]. Contudo, estes exigem que a dimensão da amostra seja superior a trinta ou, caso seja inferior, que a amostra tenha distribuição normal.

Depois de se estabelecerem as hipóteses nula e alternativa, e depois de se escolher o teste mais apropriado, é necessário definir o nível de significância e especificar o tamanho da amostra [46]. O nível de significância é um valor que indica a probabilidade de rejeição da hipótese nula a favor da hipótese alternativa, quando a primeira é verdadeira [46]. O nível de significância (sig.) tem o valor de 0,05 sendo que, se  $\text{sig.} \leq 0,05$  os resultados são aceites como sendo significantes, caso contrário não há em termos estatísticos uma relação ou diferença significativa. Contudo, é do cômputo geral salientar valores inferiores a um nível de significância de 0,05 (0,01 – muito significativo; 0,001 – extremamente significativo).

Na presente dissertação a amostra populacional para cada grupo em estudo tinha dimensão inferior a 30 e não era conhecida a sua distribuição. Desta forma optou-se por estudar primeiramente a aderência à normalidade, para de seguida serem definidos quais os tipos de testes a aplicar. Nas secções seguintes será feita uma breve descrição dos testes estatísticos utilizados no estudo.

### 5.5.1 Teste de Kolmogorov Smirnov e Shapiro-Wilk

Os testes de Kolmogorov-Smirnov (KS) e de Shapiro-Wilk (SW) são normalmente utilizados para averiguar a aderência das variáveis à normalidade. Este é um passo importante no

<sup>25</sup> Quanto menos pressupostos um teste tiver, mais fracas serão as conclusões que daí possam advir.

procedimento estatístico deste trabalho, pois é a partir da determinação da distribuição das variáveis que se pode decidir quais os testes estatísticos a aplicar em seguida.

O teste de KS permite testar a concordância entre um conjunto de valores de uma dada amostra e uma distribuição teórica específica, neste caso uma distribuição normal [46]. De forma sucinta, o teste envolve a comparação das frequências relativas acumuladas observadas com as frequências relativas acumuladas esperadas. Depois é determinado o ponto em que ambas as frequências, esperada e observada, demonstram maior divergência [46, 48]. Uma vez que o desconhecimento da média e do desvio padrão da amostra podem levar incorrectamente à não rejeição da normalidade, é aplicado ao teste de KS o índice de correcção de Lilliefors [48].

O teste de SW é usado quando a dimensão amostral é inferior a 50 [48] e é mais eficaz no que respeita ao teste de aderência à normalidade do que o teste de KS com correcção de Lilliefors.

Para ambos os testes, se o nível de significância (sig.) associado for igual ou inferior a 0,05 conclui-se que a variável em estudo não possui distribuição normal. Se, pelo contrário, o nível de significância (sig.) apresentar um valor superior a 0,05, então não é rejeitada a normalidade [48].

### **5.5.2 Teste de T-Student (para duas amostras dependentes)**

O teste de T-student para amostras dependentes é um dos muitos testes que tem por base a distribuição de T-student. Este teste é utilizado quando uma amostra é analisada duas vezes (por exemplo antes e depois de um tratamento ou intervenção), ou quando duas amostras são emparelhadas por partilharem uma característica comum. O teste de T-student só pode ser empregue quando a variável independente é medida numa escala de rácio ou intervalar [47].

“O teste de T-student permite inferir sobre a igualdade de médias de duas amostras emparelhadas” [48]. A amostra é analisada duas vezes, na condição experimental 1 e na condição experimental 2, formando-se assim um par. De seguida compara-se o valor da diferença entre o par ( $\text{amostra}_1 - \text{amostra}_2$ ) e testa-se se o resultado da média das diferenças é ou não zero [48]. Se o resultado do teste for significativo ( $\text{sig.} \leq 0,05$ ) conclui-se que existem diferenças significativas entre as amostras. Por oposição, se o nível de significância do teste se revelar não significativo ( $\text{sig.} > 0,05$ ), então existe uma grande probabilidade de que a amostra nas duas condições experimentais represente populações com médias semelhantes [47].

O teste e a região crítica são bilaterais, pois a hipótese alternativa contempla possibilidades tanto à esquerda como à direita da hipótese nula [48].



### 5.5.3 Teste de Levéne

O teste de Levéne é utilizado para testar a homogeneidade das variâncias. Este teste envolve a determinação de um desvio absoluto da média do grupo tendo em conta o desvio de cada um dos resultados dentro grupo [47].

Tal como na secção acima, a homogeneidade é avaliada através do nível de significância. Se se obtiver um nível de significância superior ao estabelecido ( $\text{sig.} > 0,05$ ) não se rejeita a hipótese de homogeneidade, ou seja, conclui-se que as variâncias são semelhantes. Caso contrário, se  $\text{sig.} \leq 0,05$ , então não há homogeneidade de variâncias [47].

### 5.5.4 Teste de Kruskal-Wallis

O teste de Kruskal-Wallis é um teste não paramétrico que deriva da generalização do teste de Mann-Whitney [47, 48]. O teste de Kruskal-Wallis é uma alternativa não paramétrica ao teste One-Way Anova quando não se verificam os pressupostos deste último, normalidade das variáveis e homogeneidade de variâncias ou quando a escala de medida da variável dependente for ordinal [47, 48].

Este teste é muito útil pois permite saber se  $k$  amostras independentes pertencem ou não a uma mesma população, ou seja, se as diferenças entre os valores das amostras diferem significativamente ou não [46]. No teste de Kruskal-Wallis cada uma das  $N$  observações das  $k$  amostras são posicionadas por ordem crescente num ranking, em que a posição 1 corresponde ao menor valor e a posição  $N$  corresponde ao valor máximo [46, 48]. Posteriormente são somados os *ranks* em cada amostra, sendo que, de seguida o teste compara as mesmas, determinando se a diferença entre elas é realmente muito díspar ou não [46]. Se o resultado do teste se revelar significativo ( $\text{sig.} \leq 0,05$ ), conclui-se que existem diferenças significativas entre pelo menos duas das amostras das  $k$  amostras totais. Caso contrário ( $\text{sig.} > 0,05$ ), conclui-se que as amostras pertencem a uma mesma população e que portanto não existem diferenças significativas entre elas [47].

Uma das limitações deste teste é que apenas diz se existem diferenças entre os grupos, não especificando quais os grupos que diferem entre si. Para tal, teriam de se efectuar vários testes de Mann-Whitney ou de T-student para amostras independentes de modo a averiguar em que pares de grupos existem diferenças, ou então recorrer a outro programa estatístico.



## Capítulo 6

# Resultados Experimentais

Neste capítulo são apresentados os resultados experimentais e é realizada a análise estatística dos mesmos, a par do capítulo anterior. Os dados foram analisados utilizando o programa SPSS 19 para Windows (SPSS Inc.; Chicago, Ill., USA).

Em primeiro lugar são feitos os testes de normalidade para todas as variáveis dependentes em estudo.

De seguida é feita a análise comparativa entre os dois hemisférios e entre os dois softwares, para a qual foi utilizada o teste de T-student para amostras dependentes.

Finalmente, com o teste de Kruskal-Wallis é realizada a análise entre os grupos que compõem o estudo.

### 6.1 *Follow-up*

A aquisição dos dados teve a duração de cerca de 3 anos e meio (desde 2003/2004 até 2007/2008) e os participantes foram seguidos durante esse período de tempo. Na segunda fase do estudo a amostra que constituía os grupos Pré-MCI e MCI foi reduzida para, respectivamente, 9 e 11 participantes. Isto ocorreu devido à deterioração do estado clínico de alguns dos pacientes, de tal forma que já não era possível realizar um novo exame de IRM. Nesta segunda fase os

grupos Pré-MCI e MCI passaram a ser denominados de “Sem evolução para demência” e “Com evolução para demência”.

**Tabela 6.1** – Tabela informativa do número de indivíduos que constituem a amostra.

	Controlos	Pré-MCI	MCI	Sem evolução para demência	Com evolução para demência
<b>Nº de indivíduos</b>	18	12	14	9	11

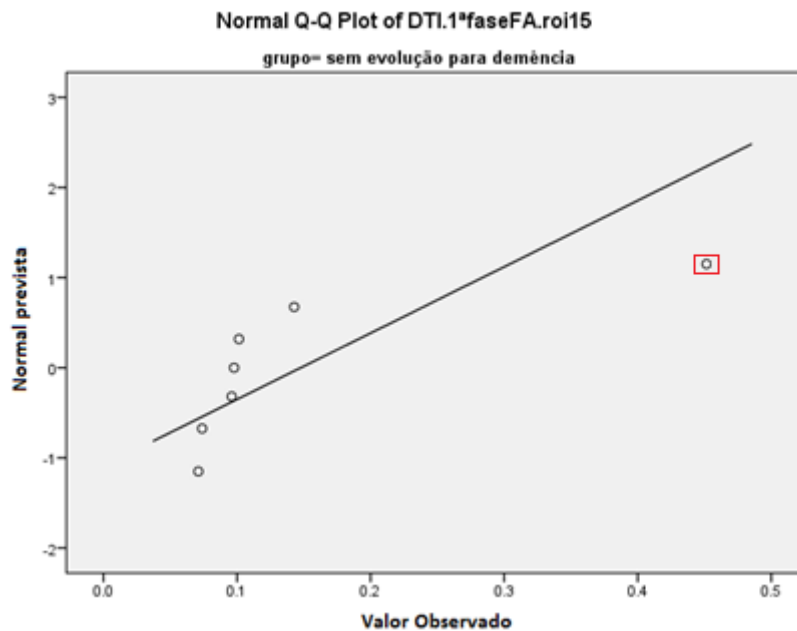
No decurso do período de tempo supracitado todos os sujeitos pertencentes ao grupo de controlo mantiveram-se estáveis e sem queixas a nível cognitivo. No grupo Pré-MCI alguns dos sujeitos apresentaram queixas a nível da memória sem no entanto mostrarem sinais de evolução para demência. Todavia, duas das participantes inicialmente classificadas como Pré-MCI evoluíram para um estado demente, passando a integrar o grupo “Com evolução para demência”. Os pacientes pertencentes ao grupo MCI, com excepção de dois, também viram o seu estado cognitivo progredir para demência, como seria expectável, e apresentaram também queixas a nível da memória.

Os testes neuropsicológicos efectuados aquando do *follow-up* revelaram a não existência de um declínio significativo no grupo de controlo e no grupo de Pré-MCI. Já no grupo MCI, os pacientes sofreram uma deterioração significativa a nível cognitivo.

## 6.2 Resultados dos Testes de aderência à Normalidade

Verificou-se que todas as variáveis testadas tinham uma distribuição normal (Apêndice II). Foi possível chegar a esta conclusão pois os valores de significância (sig.) foram superiores a 0,05 tanto para o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS) como para o teste de Shapiro-Wilk (SW), o que indica a existência de distribuição normal.

Em algumas regiões cerebrais existia um valor que se destacava face aos outros, um *outlier*, o que comprometia a aceitação da normalidade. Desta forma, este valor atípico foi ignorado, pois é considerado com sendo um erro aleatório. De notar que, a maioria destes acontecimentos ocorreu na marcação de regiões onde não existiam feixes de substância branca, ou seja, núcleos cinzentos centrais e hipocampo, o que aumentou a dificuldade na localização e marcação dos ROIs nos mapas coloridos de FA (anisotropia fraccional) e ADC (coeficiente de difusão).



**Figura 6.1:** Gráfico da normal para o ROI 15 (hipocampo direito) no grupo Sem evolução para demência. Encontra-se destacado a vermelho o *outlier*.

Para alguns dos valores observou-se que por vezes, o nível de significância do teste de SW era superior a 0,05, mas o nível de significância do teste de KS era inferior a este valor. Nestes casos tomou-se como referência o valor de significância do teste SW pelo facto de este ser mais eficaz e recomendado para amostras pequenas.

### 6.3 Análise comparativa entre os dois hemisférios

A maioria dos estudos sobre a Doença de Alzheimer (DA) pressupõe a simetria entre os dois hemisférios. No entanto, normalmente um dos hemisférios é dominante sobre o outro, sendo que para todas as pessoas dextros e, para a maioria das pessoas canhotos, o hemisfério esquerdo é o dominante [49]. São feitas muitas generalizações quanto à lateralização das funções realizadas por cada um dos hemisférios, e muitas delas carecem de precisão. Desta forma, nesta secção foram comparados os valores obtidos para os hemisférios esquerdo e direito nas medições de FA e ADC com ambos os *softwares*. Uma vez que no subcapítulo anterior se verificou que todas as variáveis em estudo tinham uma distribuição normal, procedeu-se ao teste paramétrico de T-student para amostras dependentes.

A lateralização das estruturas do corpo caloso (esplénio, corpo e joelho) não faz qualquer sentido, uma vez que estas se encontram na zona mediana do cérebro. Desta forma, nesta secção estas não são consideradas para análise.

**Tabela 6.2** – Resultados dos testes de T-Student para amostras dependentes para os valores de FA no hemisfério esquerdo e direito medidos com o *software Explore DTI*.

FA							
	t	Df <sup>26</sup>	Sig.		t	Df	Sig.
Lobo occipital	-.019	44	.985	Tálamo	-2.148	44	.037
Lobo Parietal	-.466	44	.643	Membro posterior da cápsula interna	-1.435	44	.158
Cíngulo posterior	-1.484	44	.145	Membro anterior da cápsula interna	-1.159	44	.253
Lobo temporal	-.959	43	.343	Cabeça do núcleo Caudado	-2.353	40	.024*
Feixe longitudinal superior	.046	44	.964	Cíngulo anterior	-.574	44	.569
Feixe longitudinal inferior	-.064	43	.949	Lobo Frontal	-.647	43	.521
Hipocampo	.969	36	.339				

\*Existência de diferenças significativas para  $p \leq 0,05$ .

Como se pode observar na Tabela 6.2 não existem diferenças significativas entre os valores de FA dos dois hemisférios ( $p > 0,5$ ). Já para as regiões do tálamo e da cabeça do núcleo caudado verifica-se que existem diferenças significativas entre os valores de FA de ambos os hemisférios ( $p \leq 0,05$ ).

**Tabela 6.3** - Resultados dos testes de T-Student para amostras dependentes para os valores de ADC no hemisfério esquerdo e direito medidos com o *software Explore DTI*.

ADC							
	t	Df	Sig.		t	Df	Sig.
Lobo occipital	-1.855	43	.070	Tálamo	.786	39	.437
Lobo Parietal	-1.231	44	.225	Membro posterior da cápsula interna	.799	43	.429
Cíngulo posterior	-2.767	43	.008**	Membro anterior da cápsula interna	-1.781	44	.082
Lobo temporal	.253	43	.801	Cabeça do núcleo Caudado	-1.339	40	.188
Feixe longitudinal superior	-.276	43	.784	Cíngulo anterior	-.891	43	.378
Feixe longitudinal inferior	.488	43	.628	Lobo Frontal	2.089	40	.043*
Hipocampo	3.028	37	.004**				

\*Existência de diferenças significativas para  $p \leq 0,05$ .

\*\* Existência de diferenças muito significativas para  $p \leq 0,01$ .

Tal como referido acima, também para os valores de ADC, as diferenças inter-hemisféricas não se revelaram significativas para a maior parte dos casos ( $p > 0,05$ ). No entanto, para as regiões do lobo frontal, hipocampo e cíngulo posterior o nível de significância foi inferior a 0,05, sendo

<sup>26</sup> DF (degrees of freedom) refere-se aos graus de liberdade da amostra, que no caso da distribuição T-Student correspondem a N-1.

inclusive inferior a 0,01 para as duas últimas regiões. Assim, conclui-se que existem diferenças extremamente significativas entre o hemisfério direito e esquerdo destas estruturas.

**Tabela 6.4** - Resultados dos testes de T-Student para amostras dependentes para os valores de FA no hemisfério esquerdo e direito medidos com o *software Functool*.

FA							
	t	Df	Sig.		t	Df	Sig.
Lobo occipital	1.168	44	.249	Tálamo	.723	46	.473
Lobo Parietal	1.039	44	.304	Membro posterior da cápsula interna	-2.033	45	.048*
Cíngulo posterior	-1.052	44	.299	Membro anterior da cápsula interna	.970	45	.337
Lobo temporal	-1.079	45	.287	Cabeça do núcleo Caudado	1.770	45	.084
Feixe longitudinal superior	-.591	45	.557	Cíngulo anterior	-2.210	44	.032*
Feixe longitudinal inferior	-1.231	45	.225	Lobo Frontal	.201	46	.842
Hipocampo	-1.616	42	.114				

\*Existência de diferenças significativas para  $p \leq 0,05$ .

Conforme a tabela acima, o teste de T-student para amostras dependentes revelou diferenças muito pouco significativas entre os valores de FA nos hemisférios esquerdo e direito (sig. > 0,01), para o *software Functool*.

**Tabela 6.5** - Resultados dos testes de T-Student para amostras dependentes para os valores de ADC no hemisfério esquerdo e direito medidos com o *software Functool*.

ADC							
	t	Df	Sig.		t	Df	Sig.
Lobo occipital	-.610	58	.544	Tálamo	-.839	55	.405
Lobo Parietal	.362	58	.718	Membro posterior da cápsula interna	-.143	59	.887
Cíngulo posterior	.722	59	.473	Membro anterior da cápsula interna	-.170	59	.865
Lobo temporal	-.639	59	.525	Cabeça do núcleo Caudado	-3.795	58	.000***
Feixe longitudinal superior	.092	58	.927	Cíngulo anterior	.317	59	.753
Feixe longitudinal inferior	-1.610	59	.113	Lobo Frontal	-1.473	58	.146
Hipocampo	1.606	58	.114				

\*\*\*Existência de diferenças significativas para  $p \leq 0,05$ .

Com excepção da cabeça do núcleo caudado, conclui-se que não existem diferenças significativas para os valores de ADC em ambos os hemisférios, uma vez que sig.>0,05 para todas as regiões mencionadas na tabela. Já para esta região, o facto de o seu nível de significância ser

inferior a 0,001, não permite outra conclusão que não a existência de diferenças extremamente significativas nas medições de ambos os hemisférios.

## 6.4 Análise comparativa entre os dois *softwares*

Nesta secção foi feito o emparelhamento entre os os dois *softwares*. Primeiramente foi feita a análise dos valores de FA medidos pelo *software Explore DTI e Functool*, tendo de seguida sido analisados os valores de ADC medidos pelos mesmos *softwares*. Da mesma forma que na secção anterior, uma vez que todas as variáveis têm distribuição normal, procedeu-se ao teste de T-student para amostras dependentes. Dado que o mesmo paciente é avaliado pelos dois *softwares* não é necessário proceder à verificação do índice de correlação (embora este seja dado pelo teste de t-student).

Na tabela que se segue (Tabela 6.6), pode observar-se que o nível de significância do teste de T-student para amostras dependentes é inferior a 0,001 para a maior parte dos casos, o que indica a existência de diferenças muito significativas entre as medições de FA efectuadas pelo *software Explore DTI* e pelo *software Functool*.

As regiões cujos valores de FA não são tão discrepantes ( $\text{sig.} \geq 0,01$ ) são a região do hipocampo, tálamo, cabeça do núcleo caudado e cíngulo anterior.

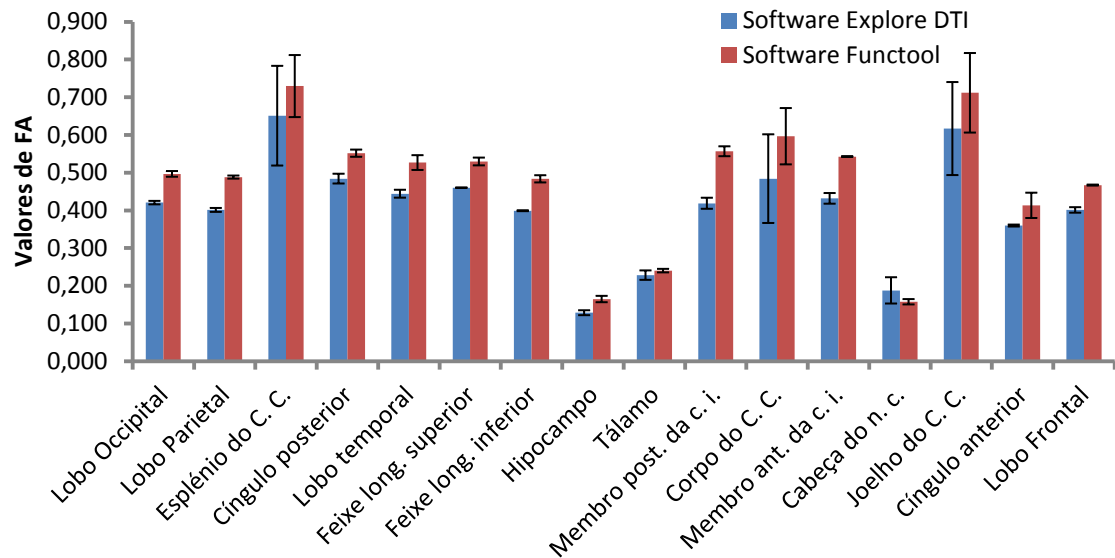
**Tabela 6.6** – Resultados dos testes de T-student para amostras dependentes para os valores de FA medidos através do *software explore DTI e Functool*.

Comparação dos valores de FA medidos pelo software Explore DTI e Functool											
ROI	t	df	Sig.	ROI	t	df	Sig.	ROI	t	df	Sig.
1	-6.093	40	.000	11	-7.027	41	.000	21	-6.608	42	.000
2	-4.339	42	.000	12	-5.868	42	.000	22	-5.371	41	.000
3	-7.449	42	.000	13	-8.563	40	.000	23	.048	39	.962
4	-5.359	40	.000	14	-2.231	30	.033*	24	3.221	41	.003**
5	-4.485	42	.000	15	-4.439	32	.000	25	-6.111	42	.000
6	-5.120	42	.000	16	-2.284	42	.027*	26	-1.783	41	.082**
7	-4.298	40	.000	17	.016	42	.988	27	-3.522	41	.001
8	-5.555	42	.000	18	-7.858	41	.000	28	-3.961	41	.000
9	-6.426	40	.000	19	-8.075	42	.000	29	-5.940	41	.000
10	-5.644	42	.000	20	-6.414	41	.000				

\*Existência de diferenças significativas para  $p \leq 0,05$ ; \*\* Existência de diferenças muito significativas para  $p \leq 0,01$ .

Na Figura 6.2 podem observar-se graficamente os valores de FA medidos pelos dois *softwares*. Verifica-se que os valores de FA medidos com o *software Explore DTI* são bastante inferiores àqueles medidos pelo *software Functool*. Tal como explicado na tabela acima, a nível gráfico as menores discrepâncias verificam-se para o ROI 17 (tálamo) e ROI 23 (cabeça do núcleo caudado).





**Figura 6.2:** Comparação dos valores de FA medidos pelos softwares *Explore DTI* e *Functool*.

Já para o ADC (Tabela 6.7) as diferenças entre as medições efectuadas pelos dois softwares não são muito significativas ( $0,01 < p \leq 0,05$ ). Tal apenas não se verifica para a região do lobo parietal, membro anterior da cápsula interna e lobo frontal, cujo nível de significância foi inferior a 0,01. Estes resultados podem ser visualizados graficamente na Figura 6.3.

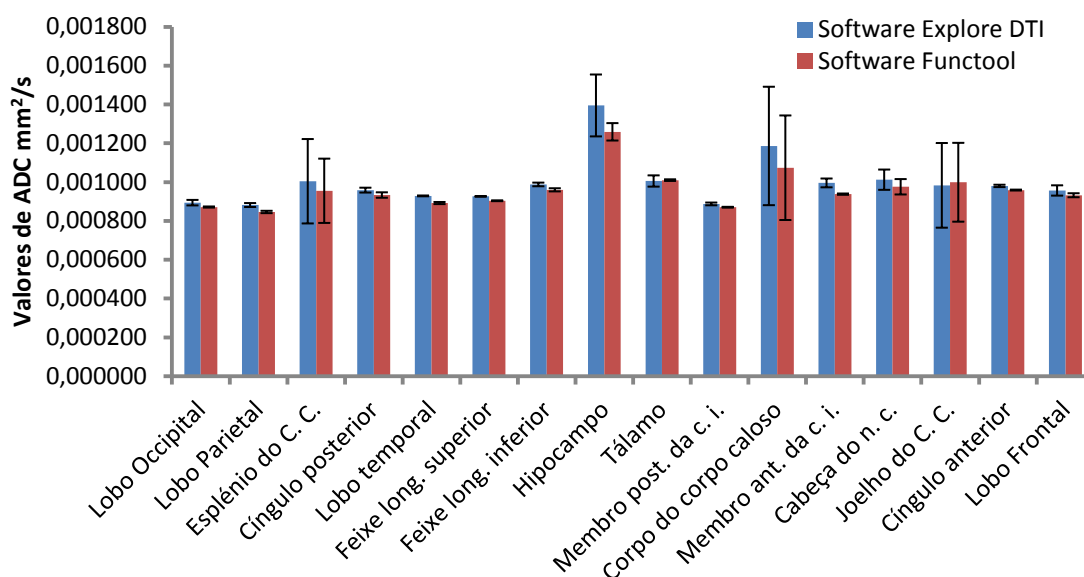
**Tabela 6.7** - Resultados dos testes de T-student para amostras dependentes para os valores de ADC medidos através do software *explore DTI* e *Functool*.

Comparação dos valores de ADC medidos pelo software <i>Explore DTI</i> e <i>Functool</i>											
ROI	t	df	Sig.	ROI	t	df	Sig.	ROI	t	df	Sig.
1	1.416	42	.164	11	1.597	40	.118	21	3.091	41	.004**
2	2.383	40	.022*	12	2.467	42	.018*	22	4.170	41	.000***
3	2.269	42	.028*	13	.996	41	.325	23	1.139	37	.262
4	4.999	42	.000***	14	2.251	34	.031*	24	1.107	41	.275
5	1.834	42	.074	15	.692	33	.494	25	-1.024	40	.312
6	.449	42	.656	16	.768	39	.447	26	.991	41	.328
7	3.722	41	.001***	17	-1.361	37	.182	27	1.723	41	.092
8	3.142	41	.003**	18	1.673	42	.102	28	5.437	39	.000***
9	1.642	42	.108	19	.981	41	.333	29	-.075	39	.941
10	1.542	42	.131	20	2.475	42	.017*				

\*Existência de diferenças significativas para  $p \leq 0,05$ .

\*\* Existência de diferenças muito significativas para  $p \leq 0,01$ .

\*\*\* Existência de diferenças extremamente significativas para  $p \leq 0,001$ .



**Figura 6.3:** Comparação dos valores de ADC medidos pelos *softwares Explore DTI e Functool*.

## 6.5 Análise comparativa entre os grupos

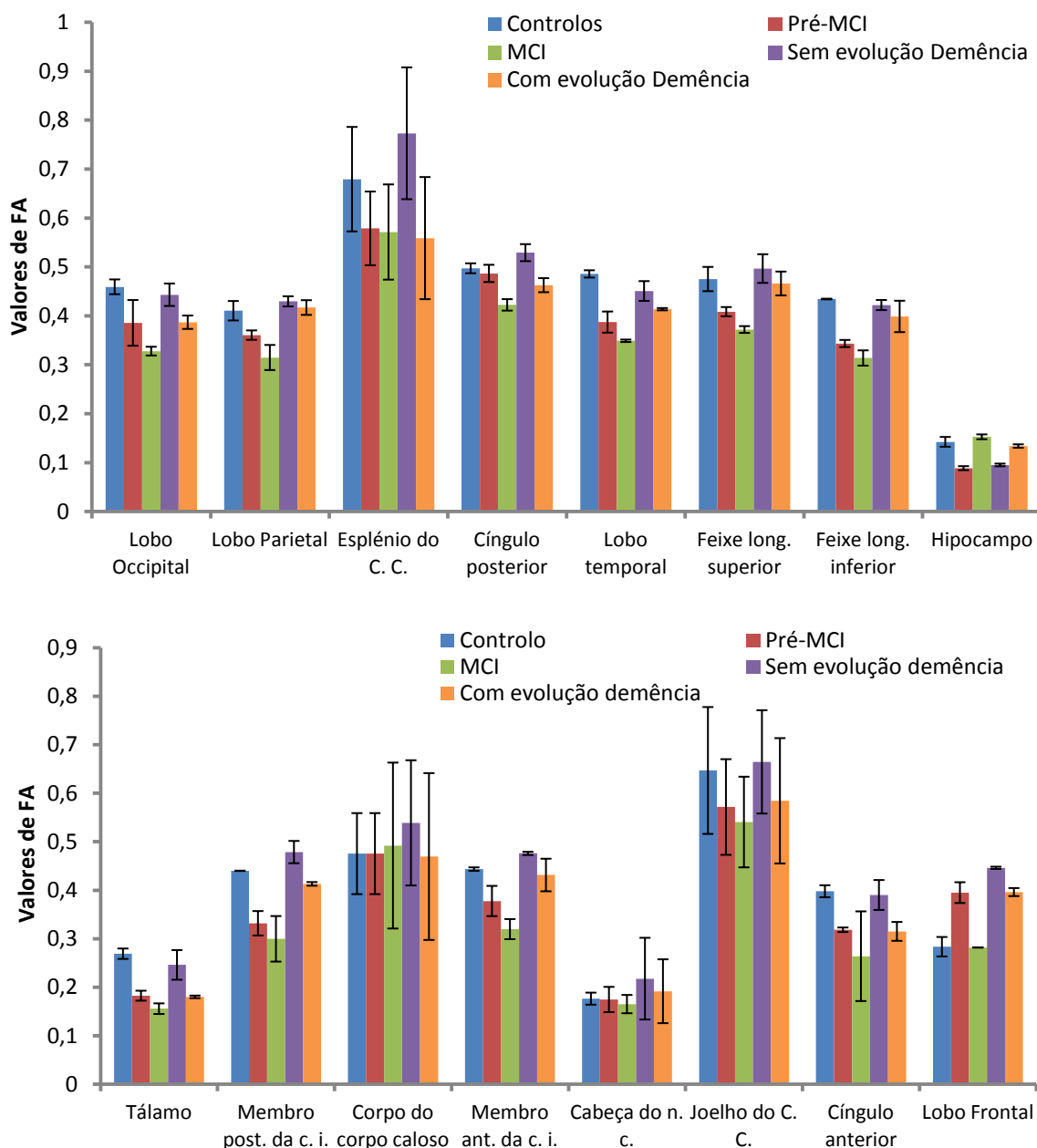
Nesta secção são comparados os valores de FA e ADC, medidos por ambos os softwares, entre os vários grupos que compõem o estudo (Controlo, Pré-MCI, MCI, Sem evolução para demência e Com evolução para demência)

Conforme o explicitado no início deste capítulo, aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis a todas as variáveis. Visto que todas as amostras tinham distribuição normal, tal como verificado na secção 6.2, foi necessário testá-las quanto à sua homogeneidade. Através do teste de Levéne verificou-se que nem todas as variáveis possuíam homogeneidade de variâncias, o que resultou na escolha do teste de Kruskal-Wallis para avaliar a existência de diferenças significativas entre os grupos.

### 6.5.1 Comparação dos valores de FA entre os vários grupos

De acordo com o teste de Kruskal-Wallis (Apêndice II) para as medições de FA efectuadas com o *software Explore DTI* observa-se a existência de diferenças significativas entre os grupos para o lobo occipital, esplénio do corpo caloso, lobo temporal, fascículo longitudinal superior e inferior, hipocampo, tálamo, membro posterior da cápsula interna e cíngulo anterior.

A nível gráfico (Figura 6.4), verifica-se que o grupo Sem evolução para demência possui na quase totalidade dos casos os valores de FA mais elevados, seguido do grupo de Controlo. Para praticamente todos os casos verifica-se igualmente que o grupo MCI é o grupo que possui os valores de FA mais baixos.



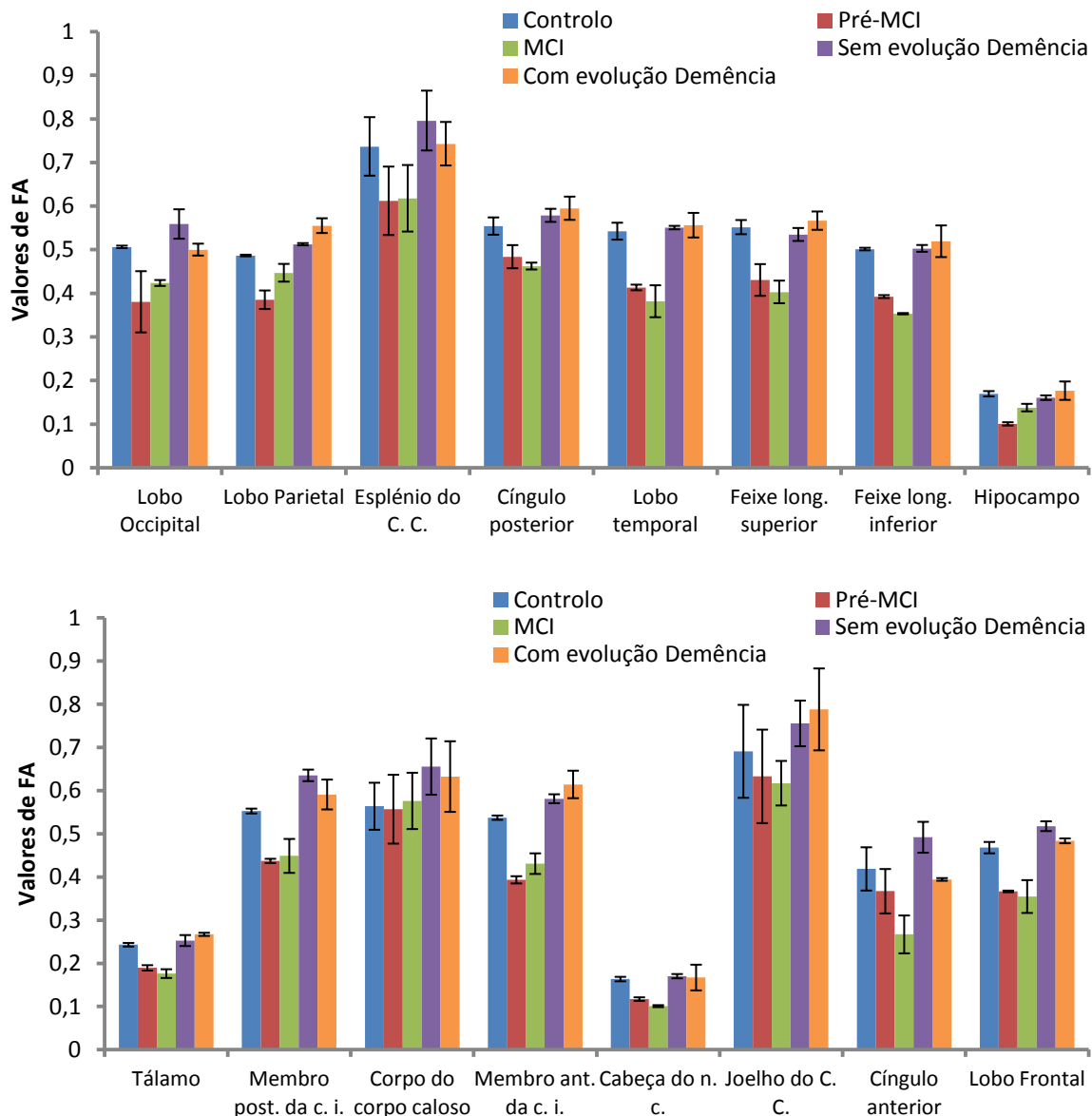
**Figura 6.4:** Comparação dos valores de FA entre os vários grupos medidos com o *software Explore DTI*.

Para as medições de FA efectuadas pelo *software Functool* verifica-se a existência de diferenças significativas entre todas as regiões excepto para o cíngulo posterior.

Graficamente (Figura 6.5), também para o *software Functool* se verifica que o grupo Sem evolução para demência possui os maiores valores de FA, seguido do grupo Com evolução para demência e de Controlo. Mais uma vez, também se observa que é o grupo MCI o que apresenta os menores valores de FA.

De salientar que, independentemente do *software* utilizado, verifica-se que globalmente os menores valores de FA ocorrem nas regiões de substância cinzenta (hipocampo, tálamo e

cabeça do núcleo caudado) e que os valores de FA mais elevados ocorrem para as regiões do esplénio e joelho do corpo caloso.

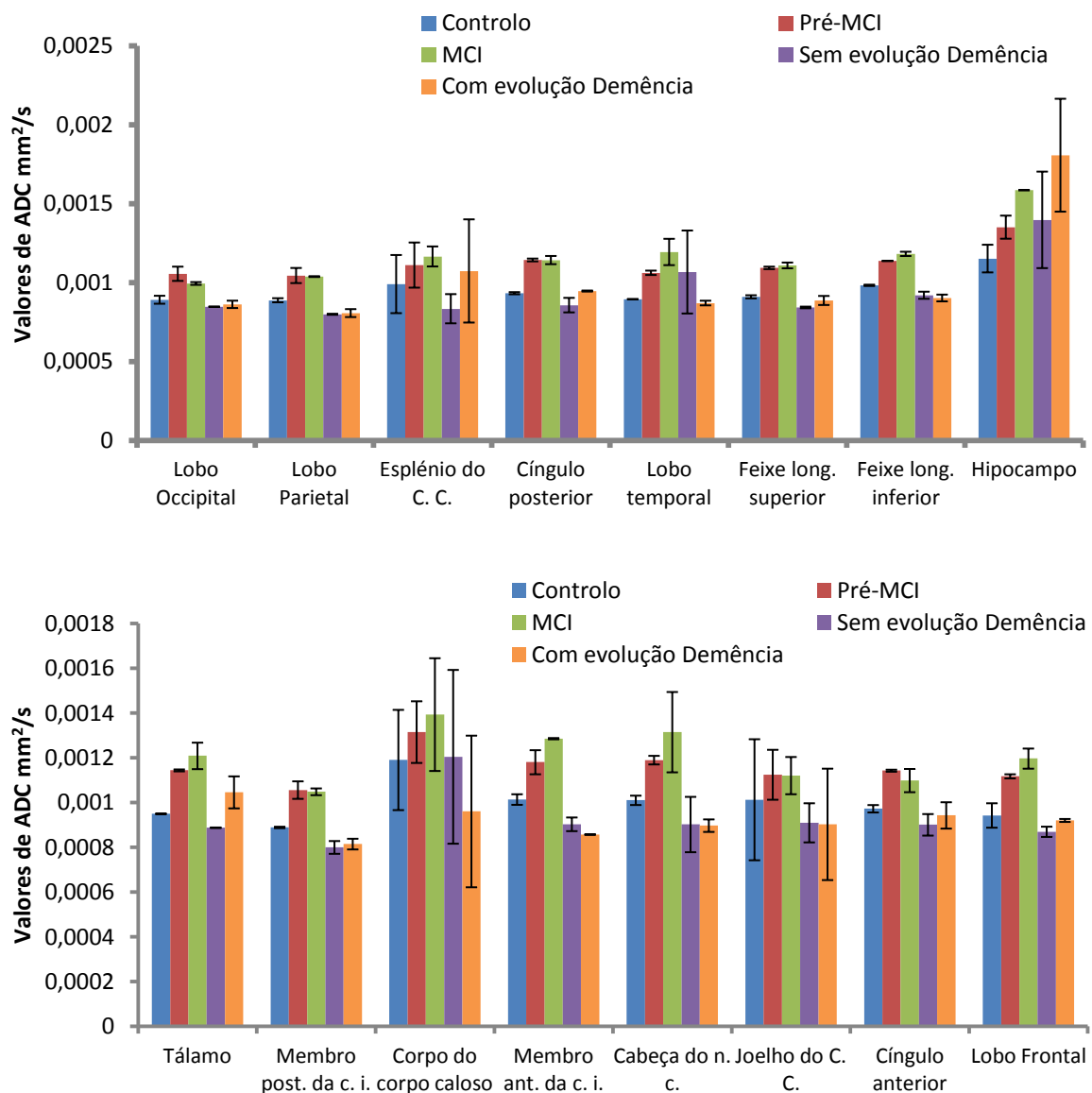


**Figura 6.5:** Comparação dos valores de FA entre os vários grupos medidos com o *software Functool*.

### 6.5.2 Comparação dos valores de ADC entre os vários grupos

Após a realização do teste de Kruskal-Wallis para os valores de ADC medidos com o *software Explore DTI* este revelou a existência de diferenças significativas para todas as regiões excepto para a região do hipocampo, conforme se pode comprovar na tabela do Apêndice II.

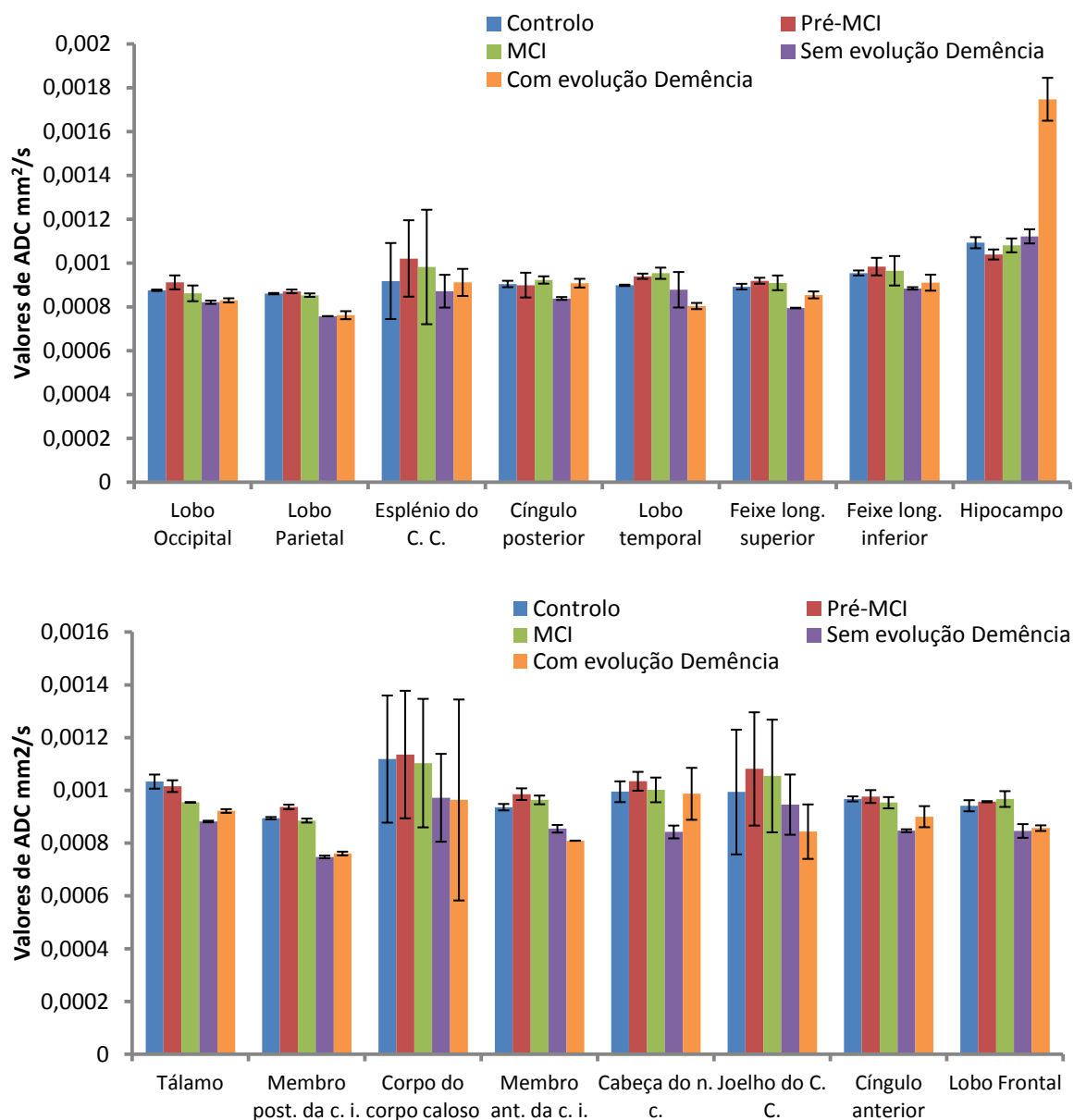
Estes dados podem ser visualizados graficamente na Figura 6.6. Daqui se observa que o grupo que apresenta valores de ADC mais elevados é o grupo MCI, seguido do grupo Pré-MCI. Também se pode visualizar que a estrutura que apresenta, a nível global, os valores de ADC mais elevados é o hipocampo.



**Figura 6.6:** Comparação dos valores de ADC entre os vários grupos medidos com o *software Explore DTI*.

Quanto ao *software Functool*, de acordo com o teste de Kruskal-Wallis não se verifica existirem diferenças significativas entre os vários grupos exceptuando para as regiões do hipocampo e membro posterior da cápsula interna.

Na Figura 6.7 podem-se visualizar estes resultados e observa-se que não existe nenhum grupo que se destaque face aos valores de ADC. Apenas na região do hipocampo se verifica a existência de valores de ADC superiores aos das restantes regiões e observa-se um pico, nesta mesma região, para o grupo Com evolução para demência.



**Figura 6.7:** Comparação dos valores de ADC entre os vários grupos medidos com o *software Functool*.

## Capítulo 7

# Discussão dos Resultados

No capítulo anterior foram apresentados os resultados e foi feita a sua análise estatística. Estes serão agora discutidos no presente capítulo, onde também serão avaliados de acordo com os objectivos previamente assumidos.

A difusão das moléculas de água depende primariamente da integridade das estruturas microscópicas responsáveis pela restrição e alteração do seu movimento [21, 50]. A degeneração cerebral (perda de neurónios, ruptura patológica das membranas celulares, diminuição da mielinização, entre outros) provoca um aumento da mobilidade das moléculas de água, o que, por conseguinte, se traduz num aumento dos valores da difusividade média (MD) e numa diminuição dos valores de anisotropia fraccional (FA) [4, 21, 50]. Assim é esperado que os pacientes afectados pela doença de Alzheimer (DA) apresentem valores de MD superiores e valores de FA inferiores aos exibidos por pessoas cujo envelhecimento é normal.

### 7.1 Discussão da análise comparativa entre os dois hemisférios

Comparando os dois hemisférios verificou-se que não existiam diferenças significativas entre os valores de FA e ADC para ambos os hemisférios.

Para os valores de FA verificou-se que o hemisfério direito apresentava valores superiores aos do hemisfério esquerdo nas regiões do tálamo e cabeça do núcleo caudado, para as medições efectuadas pelo *software Explore DTI*, e nas regiões do membro posterior da cápsula interna e cíngulo anterior, para as medições efectuadas pelo *software Functool* (Apêndice 3). Agrupando os dois softwares observou-se que, conforme os gráficos, as regiões do hemisfério direito apresentaram valores de FA ligeiramente superiores aos apresentados pelas regiões localizadas no hemisfério esquerdo. Contudo, exceptuando as estruturas referidas acima, de acordo com os testes estatísticos de T-student para amostras dependentes, os resultados não se revelaram significativos.

Tal como para os valores de FA, também as diferenças entre os valores de ADC não se revelaram significativas a nível estatístico, sendo que, globalmente, através da análise dos gráficos, os valores de ADC das regiões de ambos os hemisférios são semelhantes.

Assim, e de acordo com o trabalho efectuado por Giannakopoulos, P. et al. [51], pode concluir-se que a nível global, apesar da lateralização de certas funções como a linguagem (função associada ao hemisférios esquerdo), verifica-se que a DA afecta o cérebro de forma simétrica, sendo a avaliação de um hemisfério suficiente para estabelecer como válido o diagnóstico da mesma.

## 7.2 Discussão da análise comparativa entre os dois softwares

Ao comparar os valores de FA e ADC obtidos através do *software Explore DTI* e *Functool* verificou-se que a nível estatístico as diferenças entre ambos eram bastante significativas.

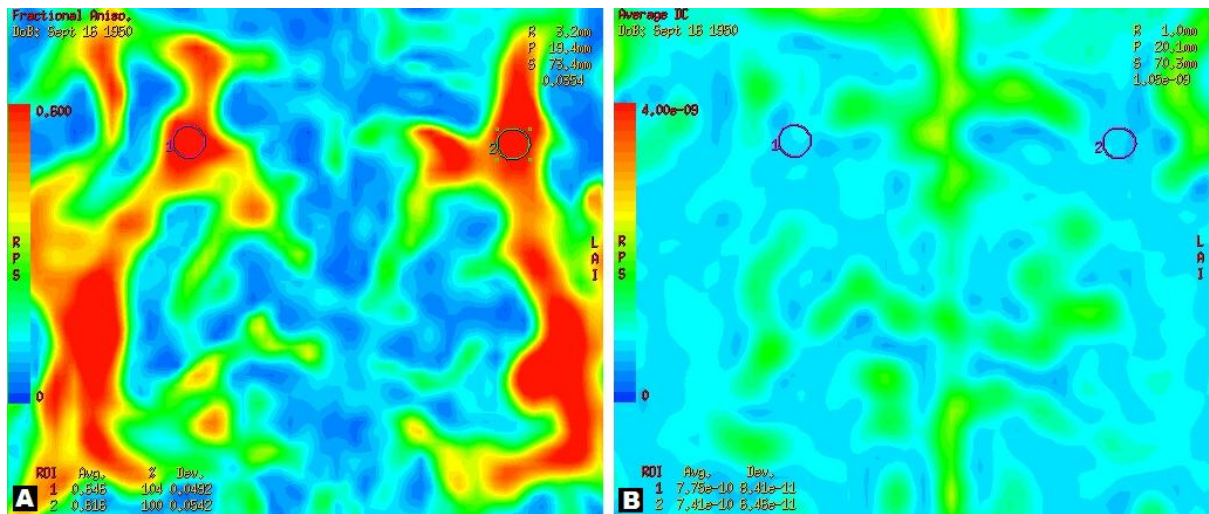
Quanto aos valores de FA verificou-se que estes eram consideravelmente superiores quando medidos pelo *software Functool* (Figura 6.2), sendo a média da diferença das médias cerca de  $0,073 \pm 0,03$ .

Na interface gráfica do *software Functool* não aparecia apenas um mapa combinado direccional e de FA, aparecia também um mapa de FA e outro de ADC (Figura 7.1), o que permitia posicionar os ROIs na zona onde a anisotropia era máxima (zona indicada a vermelho). Já no *software Explore DTI* esta era uma limitação, uma vez que a imagem presente na interface era um mapa combinado direccional e de FA, não sendo por isso possível seleccionar a região onde a anisotropia estava maximizada.

As regiões onde, a nível gráfico, as diferenças não se revelaram significativas são regiões constituídas por substância cinzenta, como tal os valores de FA são mais próximos de zero, pois os movimentos das moléculas de água estão limitados. Desta forma, nos mapas de FA do *software*



*Functool* estas regiões não aparecem a vermelho, tendo-se por isso recorrido aos mapas combinados direccionais e de FA para as marcar, procedendo-se do mesmo modo que para o *software Explore DTI*.



**Figura 7.1:** A) Mapa de FA; B) Mapa de ADC.

Nos valores de ADC, embora a nível estatístico as diferenças entre as medições com ambos os *softwares* também se revelassem significativas, por observação gráfica verifica-se que as discrepâncias não são tão acentuadas como quanto aos valores de FA e, ao contrário da situação descrita anteriormente, neste caso os valores de ADC medidos pelo *software Explore DTI* foram ligeiramente superiores aos valores de ADC medidos com o *software Functool*.

Nas regiões onde a anisotropia é maior a direccionalidade das fibras é também maior, ou seja, o movimento das moléculas de água é mais constrangido e consequentemente os valores de FA serão mais elevados e os valores de ADC mais baixos. Conforme explicitado acima, na interface do *software Functool* os ROIs eram posicionados de forma a maximizar a anisotropia, logo, a maiores valores de FA irão corresponder valores de ADC menores, o que está de acordo com o que se observa nos gráficos da Figura 6.2 e da Figura 6.3.

### 7.3 Discussão da análise comparativa entre os grupos

De forma geral verificou-se que a média dos valores de FA foi quase sempre superior nos pacientes com Pré-MCI do que nos pacientes com MCI, mas menor do que nos pacientes sem patologia associada. Por sua vez os valores de ADC eram mais elevados no grupo MCI e mais baixos no grupo de Controlo.

Quanto aos valores de FA observou-se, para os resultados das medições com o *software Explore DTI*, que estes eram significativamente reduzidos no grupo MCI para as regiões do lobo occipital, lobo parietal, esplénio do corpo caloso, lobo temporal, feixe longitudinal superior e

inferior, membro posterior e anterior da cápsula interna, joelho do corpo caloso e cíngulo anterior, quando comparados com os valores apresentados pelo grupo de Controlo (Figura 6.4). Para o software Functool verificou-se que os valores de FA no grupo MCI eram substancialmente mais baixos que no grupo Controlo para as regiões do lobo temporal, feixe longitudinal superior e inferior e cíngulo anterior. Contudo, para múltiplas regiões foi também observado que a média de FA mais baixa correspondia ao grupo Pré-MCI (lobo occipital, lobo parietal e membro posterior da cápsula interna - Figura 6.5). Estes resultados estão de acordo com alguns estudos como o de Cho, H., et al. [4] que refere as áreas do esplénio do corpo caloso, membro posterior da cápsula interna e feixe longitudinal superior e inferior como as que apresentam menores valores de FA para o grupo MCI.

A diminuição nos valores de FA revela os danos e alterações na densidade das fibras de substância branca, bem como a perda de mielina e de membranas axonais [50]. Este resultado está directa ou indirectamente associado aos efeitos dos processos patológicos das tranças neurofibrilares (NFT) e das placas amilóides [4]. Deste modo salientam-se os resultados obtidos para os valores de FA no esplénio e joelho do corpo caloso do grupo MCI, uma vez que o corpo caloso é uma das estruturas mais mielinizadas do cérebro e é responsável pela transmissão da informação a nível inter-hemisférico, sendo a rarefacção de substância branca neste local um contributo para o comprometimento das funções cognitivas [4, 50].

Constatou-se, nomeadamente para o *software Explore DTI*, que o ADC de algumas regiões cerebrais como o hipocampo, o lobo temporal, tálamo e membro anterior da cápsula interna, era especialmente elevado em pacientes com MCI quando comparado com o grupo de Controlo. Em particular, os valores de ADC no hipocampo foram muito superiores no grupo de pacientes Com evolução para demência tanto para o *software Explore DTI* como para o *software Functool*. Os resultados obtidos com o *software Explore DTI* corroboram os obtidos pelos investigadores [50] que identificaram as regiões do hipocampo e lobo temporal como sendo as que apresentavam os valores de ADC mais elevados no grupo MCI.

À medida que a DA progride, as mudanças neuronais e patológicas começam normalmente na zona do hipocampo propagando-se posteriormente ao lobo temporal e zonas corticais [4]. Devido a esta patologia a perda de mielina, o comprometimento dos processos axonais e a deterioração das membranas celulares provoca a expansão do espaço extracelular [50]. Acredita-se assim que o aumento dos valores de ADC nesta região ocorre muito antes de se detectarem mudanças no volume do hipocampo [50].

Os resultados dos grupos Sem evolução para demência e Com evolução para demência não estão de acordo com o esperado uma vez que os seus valores de FA são para ambos os softwares, mais elevados ou semelhantes aos do grupo de Controlo e, os seus valores de ADC, são inferiores aos deste mesmo grupo, não sendo por isso possível tirar conclusões quanto ao estudo longitudinal efectuado. Dada a atrofia cerebral apresentada por alguns pacientes também não pode ser excluída a hipótese de que poderá ter sido incluído líquido cefalorraquidiano nas áreas analisadas, o que pode ter influenciado as medições. No entanto, se assim fosse, era esperado que os valores de FA fossem menores e os de ADC mais elevados. Também é plausível que alguns destes valores aberrantes fossem devidos a efeitos de volume parcial e também ao facto de o voxel não ter a forma de um cubo, mas de um paralelepípedo o que pode levar a que nas faces rectangulares estejam incluídas várias medidas de tecidos diferentes. Ainda assim, a abordagem utilizada no posicionamento dos ROI foi efectuada de forma extremamente cuidadosa.

Uma outra explicação alternativa teria a ver com a atrofia generalizada do cérebro. É sabido que à medida que a DA progride ocorre uma atrofia no córtex cerebral, principalmente na região do hipocampo [52]. Como tal, a atrofia pode provocar o estreitamento das fibras de substância branca, levando a que haja uma maior concentração de feixes de fibras na região seleccionada e, por conseguinte, a um aumento da FA e uma diminuição do ADC.

Também se verifica uma diferença no tamanho das barras de erro dos gráficos principalmente entre o conjunto Controlos, Pré-MCI e MCI e o conjunto Sem evolução para demência e Com evolução para demência. Tal deve-se ao facto de que algumas aquisições, nomeadamente as de 2003/2004, correspondentes aos grupos Controlo, Pré-MCI e MCI, terem sido feitas com um equipamento diferente das de 2007/2008 (grupos Sem evolução para demência e Com evolução para demência).



## Capítulo 8

# Conclusões

### 8.1 Sumário da Tese e Objectivos atingidos

O presente trabalho teve como intuito a avaliação dos valores de anisotropia fraccional (FA) e coeficiente de difusão aparente (ADC) em doentes de Alzheimer usando dois *softwares* de processamento de imagem diferentes, pelo que se considera que os objectivos foram atingidos.

O *software Functool*, tal como descrito no capítulo anterior, permite um posicionamento dos ROIs mais exacto, na medida em que possibilita escolher a localização onde os valores de FA e de ADC são mais elevados. Este programa permite também efectuar a marcação dos ROIs definindo a sua forma (oval) e o seu volume. De salientar é também o facto de que a correcção ao movimento macroscópico da cabeça é feita em alguns segundos, ao contrário do *software Explore DTI*. Apesar de todas estas funcionalidades, verificou-se que por vezes as medições de FA não correspondiam ao esperado (o grupo Pré-MCI apresentou para algumas regiões valores mais baixos que o grupo MCI) e, nas medições de ADC, só para a região do hipocampo é que se verificaram diferenças significativas.

O *software Explore DTI*, por outro lado, não permitia definir a forma do ROI, pelo que a sua marcação tinha de ser feita manualmente. Outra das limitações prende-se com o facto de este

programa apenas apresentar um mapa de FA combinado com mapa direccional, não sendo assim possível escolher quais as regiões onde a FA era máxima e dificultando a marcação das zonas constituídas por substância cinzenta (tálamo, hipocampo e cabeça do núcleo caudado). Neste programa a computação necessária para efectuar a correcção ao movimento da cabeça demorava algumas horas ( $t > 2h30$ ). Ainda assim considera-se que foram obtidos melhores resultados com este programa, ou pelo menos, melhores resultados quanto aos valores de FA e ADC entre os grupos.

Em suma, os resultados obtidos são consistentes com os de outros estudos verificando-se uma degeneração nos tractos de fibras brancas nos pacientes com MCI e Pré-MCI, relativamente aos Controlos.

Quanto aos resultados obtidos para os grupos Sem evolução para demência e Com evolução para demência estes não são concordantes com os obtidos em trabalhos semelhantes, no entanto, nesses estudos não foi considerado o facto de o estudo ser longitudinal.

A nível global, considera-se que a técnica de imagem por tensor de difusão (DTI) é um bom instrumento na identificação de alterações precoces nas estruturas cerebrais na doença de Alzheimer (DA), no entanto terão de ser feitos mais estudos para que de futuro este método possa ser utilizado no diagnóstico individual da DA. Ainda assim, a nível grupal, esta técnica pode ser bastante promissora como no caso de ensaios clínicos onde os efeitos experimentados pelo grupo são de interesse, como em testes farmacológicos.

É de extrema importância identificar quais os indivíduos em risco antes de ser confirmado o início clínico da DA. Desta forma poderão ser tomadas medidas antecipadas face ao tratamento dos pacientes e quem sabe, reduzir a incidência crescente da DA.

## **8.2 Limitações e Perspectivas futuras**

A localização da degeneração das fibras de substância branca pode diferir de estudo para estudo dependendo do posicionamento exacto dos ROIs. A abordagem utilizada neste trabalho não é ideal para mapear toda a substância branca no cérebro e, a sua reprodução em trabalhos similares torna-se difícil e está sujeita à subjectividade. Assim, no futuro seria ideal automatizar a selecção destas regiões através da sua segmentação com outros programas como o FSL ou através de uma análise paramétrica estatística (SPM) baseada na morfologia e no tamanho dos voxels.

Outro dos problemas enfrentados foi o facto de as imagens terem sido adquiridas com equipamentos diferentes e também terem sido adquiridas no plano axial e outras no plano

coronal. Não pode ser garantido que os ROIs tenham sido posicionados exactamente na mesma zona e, para além do mais, tal como foi referido anteriormente o voxel tinha a forma de um paralelepípedo, pelo que outros tecidos podem ter sido incluídos no mesmo e daí terem afectado as medições.

Adicionalmente o estudo também foi limitado devido ao tamanho da amostra populacional. De futuro seria bom aumentar o número de sujeitos envolvidos de modo a obter mais informações no que diz respeito às alterações na substância branca e neurodegeneração e considerar também o factor idade.

Uma questão que permanece difícil de diferenciar é a do cruzamento, contacto e/ou curva das fibras, cuja atribuição incorrecta dos tractos de fibras pode influenciar os resultados da sua direccionalidade.





# Bibliografia

1. PURVES D, et al. *Neuroscience*. 3rd ed. Massachussets, MA: Sinauer Associates, Inc; 2004.
2. SALADIN KS. *Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003.
3. Bai, F., et al., Abnormal integrity of association fiber tracts in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, 2009. 278(1-2): p. 102-106.
4. Cho, H., et al., Abnormal Integrity of Corticocortical Tracts in Mild Cognitive Impairment: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Journal of Korean Medical Science*, 2008. 23(3): p. 477.
5. Beal F., Lang A.E., Ludolph A. *Neurodegenerative Diseases - Neurobiology, Pathogenesis and Therapeutics*. ed. Cambridge University Press, 2005. <http://www.google.pt/books>. Consultado em Outubro 2011.
6. Nunes, T., et al., The Outcome of Elderly Patients with Cognitive Complaints but Normal Neuropsychological Tests. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010. 19(1): p. 137-145.
7. Petersen, R.C., Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*, 2011. 364(23): p. 2227-2234.
8. Madureira, L., et al., Importância da imagem por ressonância magnética nos estudos dos processos interativos dos órgãos e sistemas. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 2010. 9(Supl.1): p. 13-19.
9. GREENSTEIN B, GREENSTEIN A. *Color atlas of neuroscience: neuroanatomy and neurophysiology*. Thieme; 2000.
10. ESPERANÇA PINA J. A. *Anatomia Humana da Relação - Parte I*. 2ª ed. Lisboa: Lidel; 1998.
11. SQUIRE LR., et al. *Fundamental Neuroscience*. 3rd ed. Massachussets, MA: Elsevier; 2008.
12. ESPERANÇA PINA J. A. *Anatomia Humana da Relação - Parte II*. 2ª ed. Lisboa: Lidel; 1998.

13. Putz R., Pabst R., Sobotta J. *Sobotta Atlas of Human Anatomy: Head, neck, upper limbs*. 12th ed. Michigan, MI: Williams & Wilkins; 1996.
14. Lima, R.R., et al., Lesão da substância branca e doenças neurodegenerativas. *Revista Paraense de Medicina*, 2006. 20: p. 41-45.
15. Jellison, B.J., et al., Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *American Journal of Neuroradiology*, 2004. 25(3): p. 356-369.
16. GIL R. *Neuropsicologia*. 2ª ed. São Paulo: Santos Editora; 2002.
17. Jacobs, H.I.L., et al., Parietal cortex matters in Alzheimer's disease: An overview of structural, functional and metabolic findings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011.
18. Cummings, J.L., Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 2004. 351(1): p. 56-67.
19. van Norden, A.G.W., et al., Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: From mutually exclusive to interaction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2011.
20. Brookmeyer, R., et al., Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 2007. 3(3): p. 186-191.
21. Stahl, R., et al., White Matter Damage in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: Assessment with Diffusion-Tensor MR Imaging and Parallel Imaging Techniques<sup>1</sup>. *Radiology*, 2007. 243(2): p. 483-492.
22. Petrella, J.R., R.E. Coleman, and P.M. Doraiswamy, Neuroimaging and Early Diagnosis of Alzheimer Disease: A Look to the Future<sup>1</sup>. *Radiology*, 2003. 226(2): p. 315-336.
23. Martin, L.J., Mitochondrial and Cell Death Mechanisms in Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceuticals*, 2010. 3(4): p. 839-915.
24. Genetics Home Reference - Alzheimer's Disease: informação geral. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/alzheimer-disease>. Consultado em 24 de Setembro de 2011.
25. Weiner, M.W., et al., The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Progress report and future plans. *Alzheimer's and Dementia*, 2010. 6(3): p. 202-211.e7.
26. Foundation, A.H.A. Alzheimer's Disease Research - informação geral. <http://www.ahaf.org/alzheimers/about/understanding/brain-nerve-cells.html>. Consultado em 30 de Agosto de 2011.
27. Alzheimer Society- informação geral. <http://www.alzheimer.ca>. Outubro 2011.
28. Lindsay, J., Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Epidemiology*, 2002. 156(5): p. 445-453.
29. Kivipelto, M., et al., Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2001. 322(7300): p. 1447-51.
30. Ott, A., et al., Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *The Lancet*, 1998. 351(9119): p. 1840-1843.
31. Seshadri, S., et al., Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(7): p. 476-483.

32. Vemuri, P., et al., Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: Validation studies. *NeuroImage*, 2008. 39(3): p. 1186-1197.
33. Bushberg, J.T., The essential physics of medical imaging. 2002: Lippincott Williams & Wilkins.
34. Tofts, P., Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease. 2003: Wiley.
35. IMAIOS. Setembro 2011]; Available from: <http://www.imaios.com/en>.
36. Glover, G.H., Handbook of MRI pulse sequences, M. A. Bernstein, K. F. King and X. J. Zhou. Elsevier Academic Press, 2004, ISBN: 0-12-092861-2. *NMR in Biomedicine*, 2005. 18(3): p. 202-203.
37. Lazar, M., Mapping brain anatomical connectivity using white matter tractography. *NMR in Biomedicine*, 2010. 23(7): p. 821-835.
38. Mattiello, J., P.J. Basser, and D. Le Bihan, The b matrix in diffusion tensor echo-planar imaging. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 1997. 37(2): p. 292-300.
39. Portet, F., et al., Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *CORD Conference Proceedings*, 2006. 77(6): p. 714-718.
40. Bozzao, A., et al., Diffusion and Perfusion MR Imaging in Cases of Alzheimer's Disease: Correlations with Cortical Atrophy and Lesion Load. *American Journal of Neuroradiology*, 2001. 22(6): p. 1030-1036.
41. Leemans, A., et al., Explore DTI: a graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2009, (17).
42. Leemans, A., Explore DTI Manual.
43. Healthcare, G.E - informação *software* *Functool*. [http://www.gehealthcare.com/gecommunity/mri/signalx\\_9/mr\\_90/functool.html](http://www.gehealthcare.com/gecommunity/mri/signalx_9/mr_90/functool.html). Consultado em Janeiro de 2012.
44. GE Medical Systems, Functool Performance Useguide.
45. Martinez E. Z., et al., A curva Roc para testes diagnósticos. *Cadernos Saúde Coletiva* 2003. 11 (1): p. 7-31.
46. SIEGEL S. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. 1st ed. New York, NY: McGraw Hill; 1956.
47. SHESKIN DJ. *Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures*. 3rd ed. New York, NY: Chapman & Hall/CRC; 2004.
48. PESTANA MH., GAGEIRO JN. *Análise de dados para ciências sociais: A complementaridade do SPSS*. 1ª edição. Lisboa: Sílabo; 1988.
49. Alzheimer's Society - informação geral. <http://alzheimers.org.uk>. Consultado em Fevereiro de 2012.
50. Kantarci, K., et al., Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease: Regional Diffusivity of Water. *Radiology*, 2001. 219(1): p. 101-107.

51. Giannakopoulos, P., et al., Interhemispheric Distribution of Alzheimer Disease and Vascular Pathology in Brain Aging. *Stroke*, 2008. 40(3): p. 983-986.
52. Schwartz, R.B., Apparent Diffusion Coefficient Mapping in Patients with Alzheimer Disease or Mild Cognitive Impairment and in Normally Aging Control Subjects: Present and Future<sup>1</sup>. *Radiology*, 2001. 219(1): p. 8-9.

# Apêndice I – Medições

## Comparação entre hemisférios

FA	Explore DTI				Functool			
	Lado Esquerdo		Lado Direito		Lado Esquerdo		Lado Direito	
	Média	Dp	Média	DP	Média	Dp	Média	Dp
Lobo Occipital	0,422	0,0995	0,422	0,1084	0,495	0,0773	0,482	0,0921
Lobo Parietal	0,399	0,0965	0,404	0,1010	0,495	0,0819	0,487	0,0791
Cíngulo posterior	0,479	0,1125	0,498	0,1108	0,547	0,0934	0,559	0,0862
Lobo temporal	0,439	0,1089	0,451	0,0995	0,509	0,0781	0,522	0,1161
Feixe longitudinal superior	0,461	0,0934	0,461	0,0971	0,521	0,0858	0,528	0,1004
Feixe longitudinal inferior	0,405	0,0920	0,406	0,0863	0,471	0,0747	0,483	0,0849
Hipocampo	0,131	0,0606	0,124	0,0435	0,154	0,0436	0,166	0,0616
Tálamo	0,218	0,0718	0,235	0,0814	0,240	0,0527	0,236	0,0505
Membro posterior da cápsula interna	0,409	0,1246	0,426	0,1366	0,541	0,0935	0,562	0,0941
Membro anterior da cápsula interna	0,421	0,1282	0,437	0,1186	0,545	0,0119	0,534	0,1167
Cabeça do núcleo caudado	0,163	0,0647	0,195	0,0989	0,160	0,0478	0,148	0,0476
Cíngulo anterior	0,355	0,1369	0,365	0,1307	0,388	0,0888	0,424	0,1371
Lobo Frontal	0,407	0,0951	0,411	0,1071	0,459	0,1084	0,456	0,1031

ADC	Explore DTI				Functool			
	Lado Esquerdo		Lado Direito		Lado Esquerdo		Lado Direito	
	Média	Dp	Média	DP	Média	Dp	Média	Dp
Lobo Occipital	0,000856	9,43E-05	0,000861	1,06E-04	0,000856	9,43E-05	0,000861	1,06E-04
Lobo Parietal	0,000832	1,23E-04	0,000822	1,35E-04	0,000832	1,23E-04	0,000829	1,35E-04
Cíngulo posterior	0,000908	1,76E-04	0,000901	1,62E-04	0,000908	1,76E-04	0,000901	1,62E-04
Lobo temporal	0,000886	1,30E-04	0,000894	1,68E-04	0,000886	1,30E-04	0,000894	1,68E-04
Feixe longitudinal superior	0,000879	1,53E-04	0,000878	1,63E-04	0,000879	1,53E-04	0,000878	1,63E-04
Feixe longitudinal inferior	0,000931	1,39E-04	0,000951	1,52E-04	0,000931	1,39E-04	0,000951	1,52E-04
Hipocampo	0,001226	4,71E-04	0,001183	3,86E-04	0,001226	4,71E-04	0,001183	3,86E-04
Tálamo	0,000967	1,52E-04	0,000974	1,73E-04	0,000967	1,52E-04	0,000974	1,73E-04
Membro posterior da c. i.	0,000855	1,58E-04	0,000856	1,62E-04	0,000855	1,58E-04	0,000856	1,62E-04
Membro anterior da c. i.	0,000916	1,83E-04	0,000918	1,91E-04	0,000916	1,83E-04	0,000918	1,91E-04
Cabeça do núcleo caudado	0,000949	1,96E-04	0,001008	2,07E-04	0,000949	1,96E-04	0,001010	2,07E-04
Cíngulo anterior	0,000941	1,51E-04	0,000937	1,67E-04	0,000941	1,52E-04	0,000937	1,67E-04
Lobo Frontal	0,000913	1,48E-04	0,000926	1,45E-04	0,000913	1,48E-04	0,000956	1,45E-04

Comparação entre *softwares*

	FA				ADC			
	Explore DTI		Functool		Explore DTI		Functool	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Lobo Occipital</b>	0,420	0,0046	0,497	0,0076	0,000894	1,42E-05	0,000871	2,88E-06
<b>Lobo Parietal</b>	0,401	0,0052	0,488	0,0041	0,000882	1,02E-05	0,000846	6,05E-06
<b>Esplénio do C. C.</b>	0,651	0,1322	0,730	0,0823	0,001004	2,17E-04	0,000955	1,66E-04
<b>Cíngulo posterior</b>	0,484	0,0129	0,552	0,0095	0,000958	1,25E-05	0,000933	1,40E-05
<b>Lobo temporal</b>	0,444	0,0105	0,527	0,0196	0,000929	2,10E-06	0,000892	5,40E-06
<b>Feixe long. superior</b>	0,460	0,0006	0,530	0,0103	0,000926	1,37E-06	0,000904	2,16E-06
<b>Feixe long. inferior</b>	0,399	0,0012	0,484	0,0096	0,000988	9,37E-06	0,000960	8,15E-06
<b>Hipocampo</b>	0,129	0,0065	0,165	0,0084	0,001395	1,59E-04	0,001259	4,49E-05
<b>Tálamo</b>	0,228	0,0125	0,240	0,0047	0,001005	2,90E-05	0,001010	4,20E-06
<b>Membro post. da c. i.</b>	0,419	0,0146	0,557	0,0131	0,000887	7,12E-06	0,000870	2,15E-06
<b>Corpo do corpo caloso</b>	0,484	0,1176	0,597	0,0747	0,001186	3,05E-04	0,001074	2,69E-04
<b>Membro ant. da c. i.</b>	0,432	0,0141	0,543	0,0006	0,000996	2,27E-05	0,000938	3,30E-06
<b>Cabeça do n. c.</b>	0,188	0,0348	0,158	0,0071	0,001012	5,22E-05	0,000976	3,97E-05
<b>Joelho do C. C.</b>	0,617	0,1233	0,712	0,1055	0,000983	2,18E-04	0,000999	2,03E-04
<b>Cíngulo anterior</b>	0,360	0,0026	0,413	0,0336	0,000980	6,03E-06	0,000959	2,38E-06
<b>Lobo Frontal</b>	0,401	0,0073	0,467	0,0013	0,000957	2,66E-05	0,000932	1,03E-05



## Comparação entre grupos

### Valores de FA medidos com o software *Explore DTI*

	Controlos		Pré-MCI		MCI		Sem ev. Demência		Com ev. Demência	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Lobo Occipital</b>	0,459	0,0151	0,386	0,0467	0,328	0,0089	0,443	0,0229	0,387	0,0137
<b>Lobo Parietal</b>	0,410	0,0199	0,361	0,0096	0,315	0,0257	0,430	0,0104	0,417	0,0150
<b>Esplénio do C. C.</b>	0,679	0,1068	0,579	0,0753	0,571	0,0973	0,773	0,1347	0,559	0,1248
<b>Cíngulo posterior</b>	0,497	0,0101	0,487	0,0176	0,422	0,0117	0,529	0,0174	0,463	0,0144
<b>Lobo temporal</b>	0,486	0,0075	0,387	0,0216	0,349	0,0025	0,451	0,0202	0,414	0,0023
<b>Feixe long. superior</b>	0,475	0,0248	0,408	0,0094	0,372	0,0069	0,497	0,0293	0,466	0,0243
<b>Feixe long. inferior</b>	0,434	0,0007	0,343	0,0073	0,314	0,0156	0,422	0,0103	0,399	0,0321
<b>Hipocampo</b>	0,142	0,0100	0,089	0,0041	0,153	0,0049	0,095	0,0027	0,134	0,0035
<b>Tálamo</b>	0,269	0,0107	0,183	0,0103	0,156	0,0110	0,246	0,0305	0,180	0,0026
<b>Membro post. da c. i.</b>	0,440	0,0003	0,332	0,0252	0,300	0,0470	0,479	0,0230	0,413	0,0037
<b>Corpo do C. C.</b>	0,475	0,0836	0,475	0,0836	0,492	0,1711	0,539	0,1291	0,469	0,1720
<b>Membro ant. da c. i.</b>	0,444	0,0036	0,378	0,0312	0,320	0,0207	0,476	0,0033	0,431	0,0336
<b>Cabeça do n. c.</b>	0,176	0,0124	0,175	0,0261	0,165	0,0189	0,218	0,0843	0,192	0,0658
<b>Joelho do C. C.</b>	0,647	0,1308	0,572	0,0986	0,541	0,0935	0,665	0,1065	0,584	0,1292
<b>Cíngulo anterior</b>	0,398	0,0124	0,318	0,0047	0,264	0,0925	0,390	0,0309	0,315	0,0195
<b>Lobo Frontal</b>	0,283	0,0201	0,395	0,0214	0,282	0,0003	0,446	0,0024	0,396	0,0083

### Valores de ADC medidos com o software *Explore DTI*

	Controlos		Pré-MCI		MCI		Sem ev. Demência		Com ev. Demência	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Lobo Occipital</b>	0,000892	2,52E-05	0,001056	4,50E-05	0,000995	8,76E-06	0,000847	1,60E-06	0,000862	2,34E-05
<b>Lobo Parietal</b>	0,000888	1,29E-05	0,001045	4,78E-05	0,001038	2,59E-06	0,000800	3,32E-06	0,000807	2,51E-05
<b>Esplénio do C. C.</b>	0,000991	1,84E-04	0,001111	1,43E-04	0,001166	6,33E-05	0,000835	9,25E-05	0,001074	3,27E-04
<b>Cíngulo posterior</b>	0,000933	6,93E-06	0,001143	8,92E-06	0,001143	2,59E-05	0,000857	4,60E-05	0,000947	3,27E-06
<b>Lobo temporal</b>	0,000895	4,03E-07	0,001062	1,39E-05	0,001194	8,34E-05	0,001067	2,63E-04	0,000871	1,48E-05
<b>Feixe long. superior</b>	0,000910	9,91E-06	0,001093	7,86E-06	0,001109	1,82E-05	0,000843	5,28E-06	0,000887	2,87E-05
<b>Feixe long. inferior</b>	0,000983	4,16E-06	0,001137	1,70E-07	0,001182	1,35E-05	0,000920	2,25E-05	0,000903	2,14E-05
<b>Hipocampo</b>	0,001152	8,76E-05	0,001351	7,31E-05	0,001585	1,69E-06	0,001397	3,06E-04	0,001807	3,57E-04
<b>Tálamo</b>	0,000950	9,40E-07	0,001144	4,40E-06	0,001209	5,92E-05	0,000888	1,28E-06	0,001046	7,15E-05
<b>Membro post. da c. i.</b>	0,000890	3,25E-06	0,001056	3,91E-05	0,001049	1,51E-05	0,000800	2,86E-05	0,000815	2,39E-05
<b>Corpo do C. C.</b>	0,001191	2,24E-04	0,001315	1,38E-04	0,001394	2,52E-04	0,001205	3,88E-04	0,000961	3,39E-04
<b>Membro ant. da c. i.</b>	0,001014	2,36E-05	0,001181	5,38E-05	0,001286	2,85E-06	0,000903	3,05E-05	0,000858	1,41E-08



<b>Cabeça do n. c.</b>	0,001011	2,09E-05	0,001190	1,92E-05	0,001315	1,80E-04	0,000902	1,24E-04	0,000898	2,80E-05
<b>Joelho do C. C.</b>	0,001013	2,70E-04	0,001125	1,12E-04	0,001121	8,32E-05	0,000910	8,75E-05	0,000903	2,49E-04
<b>Cíngulo anterior</b>	0,000973	1,66E-05	0,001143	4,54E-06	0,001099	5,19E-05	0,000901	4,80E-05	0,000943	5,89E-05
<b>Lobo Frontal</b>	0,000943	5,46E-05	0,001118	9,16E-06	0,001197	4,50E-05	0,000870	2,29E-05	0,000921	6,63E-06

Valores de FA medidos com o *software Functool*

	Controlos		Pré-MCI		MCI		Sem ev. Demência		Com ev. Demência	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Lobo Occipital</b>	0,506	0,0028	0,380	0,0702	0,423	0,0068	0,559	0,0338	0,500	0,0136
<b>Lobo Parietal</b>	0,486	0,0019	0,385	0,0213	0,447	0,0204	0,512	0,0026	0,555	0,0169
<b>Esplénio do C. C.</b>	0,737	0,0672	0,612	0,0785	0,618	0,0763	0,796	0,0686	0,743	0,0499
<b>Cíngulo posterior</b>	0,554	0,0199	0,484	0,0265	0,462	0,0079	0,579	0,0150	0,595	0,0267
<b>Lobo temporal</b>	0,542	0,0194	0,413	0,0065	0,382	0,0366	0,550	0,0040	0,556	0,0282
<b>Feixe long. superior</b>	0,552	0,0163	0,430	0,0364	0,403	0,0259	0,535	0,0148	0,566	0,0210
<b>Feixe long. inferior</b>	0,501	0,0030	0,392	0,0034	0,353	0,0016	0,503	0,0078	0,519	0,0363
<b>Hipocampo</b>	0,169	0,0061	0,100	0,0038	0,138	0,0086	0,160	0,0053	0,176	0,0211
<b>Tálamo</b>	0,243	0,0042	0,190	0,0062	0,176	0,0101	0,253	0,0127	0,267	0,0037
<b>Membro post. da c. i.</b>	0,553	0,0056	0,437	0,0049	0,449	0,0393	0,635	0,0134	0,591	0,0346
<b>Corpo do C. C.</b>	0,564	0,0544	0,557	0,0798	0,576	0,0652	0,656	0,0652	0,633	0,0818
<b>Membro ant. da c. i.</b>	0,537	0,0050	0,393	0,0083	0,431	0,0239	0,581	0,0103	0,614	0,0318
<b>Cabeça do n. c.</b>	0,164	0,0052	0,117	0,0042	0,101	0,0023	0,170	0,0050	0,167	0,0297
<b>Joelho do C. C.</b>	0,691	0,1077	0,633	0,1082	0,617	0,0516	0,756	0,0528	0,788	0,0949
<b>Cíngulo anterior</b>	0,419	0,0501	0,367	0,0514	0,267	0,0438	0,492	0,0358	0,394	0,0031
<b>Lobo Frontal</b>	0,468	0,0132	0,367	0,0019	0,355	0,0380	0,518	0,0113	0,484	0,0056

Valores de ADC medidos com o *software Functool*

	Controlos		Pré-MCI		MCI		Sem ev. Demência		Com ev. Demência	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP

Lobo Occipital	0,000876	3,22E-06	0,000912	3,19E-05	0,000862	3,60E-05	0,000821	7,60E-06	0,000830	9,58E-06
Lobo Parietal	0,000860	3,03E-06	0,000871	8,49E-06	0,000853	7,88E-06	0,000758	5,30E-07	0,000762	1,84E-05
Esplénio do C. C.	0,000918	1,73E-04	0,001021	1,74E-04	0,000982	2,61E-04	0,000872	7,48E-05	0,000912	6,19E-05
Cíngulo posterior	0,000905	1,45E-05	0,000899	5,65E-05	0,000923	1,67E-05	0,000838	6,54E-06	0,000908	1,99E-05
Lobo temporal	0,000898	3,06E-06	0,000940	1,20E-05	0,000954	2,57E-05	0,000878	8,10E-05	0,000804	1,41E-05
Feixe long. superior	0,000892	1,29E-05	0,000919	1,36E-05	0,000910	3,36E-05	0,000795	1,41E-06	0,000855	1,58E-05
Feixe long. inferior	0,000955	1,15E-05	0,000984	4,01E-05	0,000965	6,72E-05	0,000884	5,56E-06	0,000911	3,65E-05
Hipocampo	0,001093	2,55E-05	0,001039	2,29E-05	0,001081	3,16E-05	0,001122	3,24E-05	0,001748	9,78E-05
Tálamo	0,001033	2,68E-05	0,001016	2,23E-05	0,000955	1,47E-06	0,000882	3,10E-06	0,000922	7,04E-06
Membro post. da c. i.	0,000895	4,32E-06	0,000938	8,56E-06	0,000886	7,47E-06	0,000748	4,86E-06	0,000761	7,01E-06
Corpo do C. C.	0,001119	2,41E-04	0,001136	2,42E-04	0,001104	2,44E-04	0,000972	1,67E-04	0,000964	3,81E-04
Membro ant. da c. i.	0,000937	1,22E-05	0,000986	2,21E-05	0,000964	1,65E-05	0,000855	1,45E-05	0,000809	4,17E-07
Cabeça do n. c.	0,000995	3,94E-05	0,001035	3,57E-05	0,001002	4,68E-05	0,000843	2,43E-05	0,000987	9,85E-05
Joelho do C. C.	0,000994	2,36E-04	0,001081	2,15E-04	0,001055	2,13E-04	0,000946	1,14E-04	0,000844	1,03E-04
Cíngulo anterior	0,000968	9,55E-06	0,000977	2,44E-05	0,000953	2,14E-05	0,000847	5,48E-06	0,000901	4,00E-05
Lobo Frontal	0,000942	2,10E-05	0,000957	2,33E-06	0,000967	2,99E-05	0,000846	2,59E-05	0,000857	1,07E-05

# Apêndice II – Testes Estatísticos

## Teste à normalidade das variáveis

\*sig.>0,05, aceita-se a normalidade, caso contrário rejeita-se.

		Explore DTI						FuncTool					
		FA			ADC			FA			ADC		
Variável	Grupo	N	K- S <sup>1</sup> Sig.	S-W Sig.	N	K- S <sup>1</sup> Sig.	S-W Sig.	N	K- S <sup>1</sup> Sig.	S-W Sig.	N	K- S <sup>1</sup> Sig.	S-W Sig.
Roi1	Controlo	18	.105	.216	18	.200*	.115	18	.065	.061	18	.200*	.536
	Pré-MCI	5	.76	.142	5	.200*	.966	5	.200*	.306	10	.200*	.864
	MCI	4		.415	4		.783	5	.200*	.426	14	.200*	.118
	Sem evolução para demência	9	.119	.529	9	.200*	.129	6	.200*	.374	8	.200*	.437
	Com evolução para demência	9	.200*	.365	9	.200*	.087	11	.200*	.645	11	.200*	.642
Roi2	Controlo	18	.200*	.432	18	.082	.111	18	.200*	.601	17	.117	.090
	Pré-MCI	5	.200*	.266	5	.200*	.302	5	.200*	.203	10	.200*	.586
	MCI	4		.192	3		.352	5	.174	.252	13	.157	.059
	Sem evolução para demência	9	.200*	.443	9	.200*	.342	8	.184	.092	8	.200*	.996
	Com evolução para demência	9	.200*	.454	9	.200*	.859	11	.200*	.493	11	.200*	.280
Roi3	Controlo	18	.200*	.354	18	.159	.102	18	.200*	.801	18	.133	.055
	Pré-MCI	5	.200*	.434	5	.200*	.552	5	.200*	.475	10	.183	.101
	MCI	4		.156	4		.068	5	.200*	.174	12	.019	.056
	Sem evolução para demência	9	.020	.111	9	.200*	.390	8	.053	.246	8	.200*	.119
	Com evolução para demência	9	.200*	.167	9	.200*	.355	11	.200*	.953	11	.200*	.683
Roi4	Controlo	18	.042	.699	18	.200*	.097	17	.200*	.770	18	.051	.082
	Pré-MCI	5	.200*	.786	5	.200*	.306	5	.200*	.940	10	.200*	.078

	MCI	4		.829	4		.279	5	.200*	.461	14	.182	.162
	Sem evolução para demência	9	.200*	.558	9	.200*	.536	8	.176	.388	8	.200*	.224
	Com evolução para demência	9	.159	.165	9	.200*	.216	10	.897	.201	11	.200*	.243
<b>Roi5</b>	Controlo	18	.200*	.187	18	.117	.098	18	.200*	.895	18	.164	.440
	Pré-MCI	5	.132	.316	5	.088	.081	5	.200*	.731	10	.200*	.541
	MCI	4		.786	4		.256	5	.200*	.338	14	.040	.055
	Sem evolução para demência	9	.162	.055	9	.200*	.400	8	.200*	.769	8	.188	.490
	Com evolução para demência	9	.159	.386	9	.200*	.078	11	.075	.096	11	.200*	.453
<b>Roi6</b>	Controlo	18	.200*	.182	18	.038	.052	18	.200*	.731	18	.200*	.205
	Pré-MCI	5	.200*	.519	5	.200*	.975	5	.200*	.912	10	.200*	.541
	MCI	4		.665	4		.218	5	.116	.181	14	.013	.057
	Sem evolução para demência	9	.200*	.776	9	.200*	.666	8	.200*	.680	8	.200*	.825
	Com evolução para demência	9	.200*	.215	9	.200*	.522	11	.200*	.774	11	.200*	.759
<b>Roi7</b>	Controlo	18	.200*	.289	17	.151	.136	17	.200*	.657	17	.115	.110
	Pré-MCI	5	.126	.153	5	.200*	.830	5	.200*	.407	10	.200*	.469
	MCI	4		.659	4		.922	4		.796	14	.148	.075
	Sem evolução para demência	9	.200*	.750	9	.200*	.912	8	.200*	.571	8	.200*	.759
	Com evolução para demência	9	.200*	.634	9	.200*	.284	11	.200*	.644	11	.101	.057
<b>Roi8</b>	Controlo	18	.200*	.458	17	.040	.117	18	.200*	.766	18	.022	.080
	Pré-MCI	5	.200*	.059	5	.200*	.244	5	.200*	.786	9	.200*	.125
	MCI	4		.975	4		.529	5	.096	.164	14	.200*	.150
	Sem evolução para demência	9	.200*	.986	9	.200*	.954	8	.200*	.354	8	.200*	.378
	Com evolução para demência	9	.198	.211	9	.086	.205	11	.200*	.360	11	.021	.060
<b>Roi9</b>	Controlo	18	.200*	.323	18	.158	.211	17	.133	.067	18	.150	.094
	Pré-MCI	5	.200*	.659	5	.200*	.389	5	.071	.097	10	.135	.106
	MCI	3		.477	4		.743	5	.109	.110	14	.047	.068
	Sem evolução para demência	9	.200*	.565	9	.200*	.828	8	.057	.163	8	.200*	.352
	Com evolução para demência	9	.171	.233	9	.200*	.196	11	.040	.122	11	.200*	.647
<b>Roi10</b>	Controlo	18	.200*	.321	18	.159	.067	18	.200*	.552	18	.200*	.070
	Pré-MCI	5	.200*	.108	5	.200*	.716	5	.200*	.770	10	.200*	.145
	MCI	4		.097	4		.736	5	.200*	.870	13	.146	.094
	Sem evolução para demência	9	.200*	.527	9	.200*	.194	8	.200*	.447	8	.200*	.317
	Com evolução para demência	9	.200*	.940	9	.200*	.620	11	.200*	.802	11	.200*	.121
<b>Roi11</b>	Controlo	18	.200*	.148	18	.200*	.070	17	.200*	.345	17	.115	.101
	Pré-MCI	5	.200*	.644	5	.200*	.663	5	.139	.160	10	.200*	.300
	MCI	4		.954	3		.271	5	.183	.193	14	.064	.115
	Sem evolução para demência	9	.200*	.974	9	.200*	.350	8	.200*	.365	8	.200*	.982
	Com evolução para demência	9	.200*	.667	9	.200*	.921	11	.200*	.746	11	.200*	.907

<b>Roi12</b>	Controlo	<b>18</b>	.200*	.839	<b>18</b>	.132	.057	<b>18</b>	.171	.218	<b>18</b>	.200*	.132
	Pré-MCI	<b>5</b>	.200*	.336	<b>5</b>	.200*	.658	<b>5</b>	.200*	.911	<b>10</b>	.200*	.357
	MCI	<b>4</b>		.278	<b>4</b>		.460	<b>5</b>	.200*	.820	<b>13</b>	.080	.089
	Sem evolução para demência	<b>9</b>	.200*	.710	<b>9</b>	.162	.188	<b>8</b>	.200*	.658	<b>8</b>	.200*	.478
	Com evolução para demência	<b>9</b>	.163	.442	<b>9</b>	.200*	.720	<b>11</b>	.162	.383	<b>11</b>	.200*	.362
<b>Roi13</b>	Controlo	<b>17</b>	.200*	.422	<b>17</b>	.200*	.094	<b>17</b>	.200*	.071	<b>18</b>	.144	.084
	Pré-MCI	<b>5</b>	.099	.070	<b>5</b>	.200*	.531	<b>5</b>	.200*	.816	<b>10</b>	.200*	.247
	MCI	<b>4</b>		.870	<b>4</b>		.980	<b>5</b>	.200*	.297	<b>14</b>	.098	.109
	Sem evolução para demência	<b>9</b>	.119	.142	<b>9</b>	.200*	.225	<b>8</b>	.200*	.749	<b>8</b>	.200*	.752
	Com evolução para demência	<b>9</b>	.056	.066	<b>9</b>	.092	.281	<b>11</b>	.200*	.131	<b>11</b>	.200*	.252
<b>Roi14</b>	Controlo	<b>17</b>	.200*	.070	<b>17</b>	.151	.055	<b>17</b>	.087	.051	<b>17</b>	.200*	.140
	Pré-MCI	<b>4</b>		.207	<b>4</b>		.209	<b>4</b>		.797	<b>10</b>	.200*	.217
	MCI	<b>2</b>			<b>2</b>			<b>4</b>		.064	<b>14</b>	.200*	.154
	Sem evolução para demência	<b>6</b>	.200*	.602	<b>7</b>	.200*	.368	<b>8</b>	.200*	.117	<b>8</b>	.200*	.497
	Com evolução para demência	<b>8</b>	.060	.279	<b>8</b>	.131	.355	<b>11</b>	.200*	.578	<b>11</b>	.200*	.260
<b>Roi15</b>	Controlo	<b>17</b>	.200*	.628	<b>17</b>	.187	.077	<b>17</b>	.023	.108	<b>17</b>	.200*	.569
	Pré-MCI	<b>4</b>		.729	<b>4</b>		.070	<b>5</b>	.170	.278	<b>10</b>	.200*	.197
	MCI	<b>2</b>			<b>2</b>			<b>5</b>	.200*	.537	<b>14</b>	.132	.290
	Sem evolução para demência	<b>6</b>	.200*	.259	<b>7</b>	.200*	.194	<b>7</b>	.161	.143	<b>7</b>	.200*	.946
	Com evolução para demência	<b>8</b>	.142	.068	<b>8</b>	.131	.186	<b>11</b>	.200*	.754	<b>11</b>	.200*	.555
<b>Roi16</b>	Controlo	<b>18</b>	.200*	.737	<b>17</b>	.023	.163	<b>18</b>	.200*	.965	<b>17</b>	.200*	.243
	Pré-MCI	<b>5</b>	.200*	.584	<b>5</b>	.200*	.842	<b>5</b>	.200*	.696	<b>10</b>	.200*	.200
	MCI	<b>4</b>		.838	<b>4</b>		.746	<b>5</b>	.200*	.362	<b>13</b>	.200*	.101
	Sem evolução para demência	<b>9</b>	.200*	.132	<b>9</b>	.200*	.789	<b>8</b>	.200*	.268	<b>8</b>	.200*	.474
	Com evolução para demência	<b>9</b>	.200*	.437	<b>8</b>	.061	.084	<b>11</b>	.200*	.168	<b>10</b>	.200*	.470
<b>Roi17</b>	Controlo	<b>18</b>	.200*	.699	<b>18</b>	.069	.054	<b>18</b>	.200*	.253	<b>17</b>	.200*	.089
	Pré-MCI	<b>5</b>	.200*	.122	<b>5</b>	.200*	.527	<b>5</b>	.200*	.611	<b>10</b>	.200*	.300
	MCI	<b>4</b>		.483	<b>3</b>		.246	<b>5</b>	.200*	.773	<b>13</b>	.025	.103
	Sem evolução para demência	<b>9</b>	.200*	.537	<b>9</b>	.200*	.969	<b>8</b>	.200*	.713	<b>7</b>	.200*	.111
	Com evolução para demência	<b>9</b>	.046	.070	<b>7</b>	.185	.138	<b>11</b>	.200*	.210	<b>11</b>	.200*	.321
<b>Roi18</b>	Controlo	<b>18</b>	.200*	.356	<b>18</b>	.200*	.066	<b>17</b>	.150	.051	<b>18</b>	.200*	.134
	Pré-MCI	<b>5</b>	.200*	.748	<b>5</b>	.200*	.988	<b>5</b>	.078	.097	<b>10</b>	.200*	.187
	MCI	<b>4</b>		.574	<b>4</b>		.969	<b>5</b>	.200*	.577	<b>13</b>	.069	.097
	Sem evolução para demência	<b>9</b>	.200*	.239	<b>9</b>	.200*	.389	<b>8</b>	.200*	.433	<b>8</b>	.200*	.485
	Com evolução para demência	<b>9</b>	.119	.063	<b>9</b>	.200*	.577	<b>11</b>	.140	.262	<b>11</b>	.200*	.296
<b>Roi19</b>	Controlo	<b>18</b>	.200*	.203	<b>18</b>	.101	.057	<b>18</b>	.200*	.532	<b>18</b>	.041	.073
	Pré-MCI	<b>5</b>	.200*	.206	<b>5</b>	.200*	.763	<b>5</b>	.200*	.536	<b>10</b>	.200*	.057
	MCI	<b>4</b>		.754	<b>3</b>		.756	<b>5</b>	.200*	.868	<b>13</b>	.141	.114
	Sem evolução para demência	<b>9</b>	.200*	.231	<b>9</b>	.097	.384	<b>8</b>	.166	.554	<b>8</b>	.180	.515

	Com evolução para demência	9	.200*	.381	9	.200*	.479	11	.200*	.372	11	.200*	.363
<b>Roi20</b>	Controlo	18	.042	.143	18	.121	.084	17	.200*	.062	18	.200*	.275
	Pré-MCI	5	.200*	.833	5	.200*	.348	5	.118	.423	10	.200*	.842
	MCI	4		.088	3		.103	5	.057	.065	13	.113	.420
	Sem evolução para demência	9	.200*	.663	9	.132	.061	8	.200*	.681	8	.200*	.783
	Com evolução para demência	9	.200*	.933	9	.036	.066	11	.200*	.839	11	.200*	.376
<b>Roi21</b>	Controlo	18	.200*	.960	18	.200*	.116	18	.200*	.960	17	.200*	.245
	Pré-MCI	5	.200*	.437	5	.200*	.707	5	.126	.203	10	.179	.104
	MCI	4		.835	4		.707	5	.200*	.534	14	.200*	.083
	Sem evolução para demência	9	.200*	.326	9	.200*	.681	8	.200*	.915	8	.200*	.223
	Com evolução para demência	9	.200*	.409	9	.200*	.696	11	.200*	.545	11	.200*	.927
<b>Roi22</b>	Controlo	18	.200*	.894	18	.167	.172	18	.200*	.115	17	.091	.065
	Pré-MCI	5	.200*	.150	5	.052	.238	5	.029	.117	10	.129	.054
	MCI	4		.312	4		.262	4		.503	14	.070	.303
	Sem evolução para demência	9	.200*	1.000	9	.200*	.886	8	.200*	.951	8	.200*	.585
	Com evolução para demência	9	.200*	.965	9	.200*	.649	11	.200*	.506	11	.028	.184
<b>Roi23</b>	Controlo	18	.173	.084	17	.200*	.451	18	.200*	.421	18	.200*	.292
	Pré-MCI	5	.200*	.735	4		.399	5	.200*	.361	10	.200*	.291
	MCI	4		.733	3		.428	5	.149	.095	14	.200*	.430
	Sem evolução para demência	6	.200*	.477	9	.200*	.182	7	.200*	.061	8	.200*	.555
	Com evolução para demência	9	.174	.112	8	.200*	.808	11	.200*	.684	10	.200*	.796
<b>Roi24</b>	Controlo	5	.200*	.580	18	.181	.129	18	.200*	.637	18	.200*	.101
	Pré-MCI	5	.200*	.445	5	.200*	.743	5	.200*	.421	10	.200*	.925
	MCI	4		.494	4		.320	5	.194	.143	14	.200*	.724
	Sem evolução para demência	9	.081	.094	9	.200*	.192	8	.200*	.338	7	.115	.255
	Com evolução para demência	8	.200*	.052	9	.200*	.444	11	.200*	.443	11	.200*	.180
<b>Roi25</b>	Controlo	18	.200*	.288	18	.051	.090	18	.200*	.592	18	.119	.142
	Pré-MCI	5	.200*	.203	5	.200*	.567	5	.200*	.320	10	.200*	.285
	MCI	4		.851	4		.247	5	.200*	.692	14	.200*	.246
	Sem evolução para demência	9	.178	.183	8	.200*	.220	8	.200*	.980	8	.200*	.837
	Com evolução para demência	9	.200*	.813	9	.200*	.336	11	.200*	.752	10	.200*	.670
<b>Roi26</b>	Controlo	18	.200*	.190	18	.200*	.096	18	.200*	.194	17	.124	.125
	Pré-MCI	5	.064	.170	5	.200*	.362	5	.200*	.670	10	.200*	.652
	MCI	4		.830	4		.736	5	.087	.072	14	.200*	.196
	Sem evolução para demência	9	.200*	.715	9	.200*	.748	8	.111	.213	8	.089	.367
	Com evolução para demência	9	.200*	.710	9	.200*	.957	10	.200*	.482	11	.200*	.844
<b>Roi27</b>	Controlo	18	.033	.147	18	.200*	.129	17	.200*	.563	18	.021	.128
	Pré-MCI	5	.200*	.934	5	.200*	.591	5	.200*	.116	10	.097	.116
	MCI	4		.474	3		.481	5	.200*	.091	14	.200*	.078

	Sem evolução para demência	9	.200*	.840	9	.200*	.256	8	.200*	.836	8	.162	.642
	Com evolução para demência	9	.200*	.168	9	.200*	.240	11	.200*	.090	11	.036	.243
<b>Roi28</b>	Controlo	18	.200*	.249	17	.141	.072	18	.200*	.105	18	.065	.057
	Pré-MCI	4		.224	4		.876	5	.113	.107	10	.200*	.251
	MCI	4		.800	3		.094	5	.200*	.404	13	.114	.152
	Sem evolução para demência	9	.200*	.596	9	.185	.165	8	.200*	.547	8	.150	.354
	Com evolução para demência	9	.200*	.208	9	.200*	.315	11	.200*	.262	11	.200*	.373
<b>Roi29</b>	Controlo	5	.200*	.590	18	.102	.065	18	.200*	.714	17	.061	.062
	Pré-MCI	4		.358	3		.846	5	.200*	.534	10	.200*	.108
	MCI	4		.090	4		.402	5	.197	.295	14	.200*	.314
	Sem evolução para demência	9	.200*	.508	9	.200*	.426	8	.200*	.339	8	.103	.057
	Com evolução para demência	9	.200*	.970	9	.200*	.697	11	.200*	.884	11	.200*	.485



## Teste de Kruskal-Wallis

	Explore DTI		Functool	
	FA Sig.	ADC Sig.	FA Sig.	ADC Sig.
Roi1	.031*	.010**	.004**	.569
Roi2	.107	.006**	.001***	.158
Roi3	.181	.006**	.003**	.132
Roi4	.438	.001***	.003**	.198
Roi5	.004**	.009**	.000***	.411
Roi6	.608	.002**	.117	.756
Roi7	.497	.001***	.002**	.709
Roi8	.119	.002**	.001***	.071
Roi9	.046*	.004**	.000***	.222
Roi10	.069	.003**	.028*	.633
Roi11	.140	.008**	.001**	.534
Roi12	.040*	.009**	.000***	.859
Roi13	.024*	.001***	.000***	.479
Roi14	.090	.279	.050*	.042*
Roi15	.211	.217	.009**	.038
Roi16	.003**	.002**	.000***	.191
Roi17	.006	.004**	.010**	.505
Roi18	.006**	.001***	.000***	.022*
Roi19	.204	.012**	.000***	.025*
Roi20	.620	.107	.012*	.487
Roi21	.124	.002**	.000***	.396
Roi22	.303	.001***	.002**	.285
Roi23	.882	.002**	.006**	.327
Roi24	.692	.044*	.015*	.244
Roi25	.309	.057	.005**	.070
Roi26	.034*	.001***	.009**	.161
Roi27	.459	.022*	.010**	.383
Roi28	.134	.005**	.026*	.402
Roi29	.053	.004**	.009**	.183

\* Existência de diferenças significativas para  $p \leq 0,05$ .

\*\* Existência de diferenças muito significativas para  $p \leq 0,01$ .

\*\*\* Existência de diferenças extremamente significativas para  $p \leq 0,001$ .



# Apêndice III – Gráficos

## Comparação dos dois hemisférios

